

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THESE

N°

486

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nicolas KARATCHENTZEFF

Né le 24 décembre 1899 à Tchougouew (Russie)

Ancien externe des Hôpitaux de Besançon

Erythème du neuvième jour
avec
Accidents Cérébro-Méningés
au cours de l'Arsénothérapie

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

2084

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549922_0063

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nicolas KARATCHENTZEFF

Né le 24 décembre 1899 à Tchougouew (Russie)

Ancien externe des Hôpitaux de Besançon

Erythème du neuvième jour
avec
Accidents Cérébro-Méningés
au cours de l'Arsénothérapie

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLJARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 JUSTIN-BESANÇON, Hydro-climatolo-
 gie thérapeutique.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimen-
 tale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimen-
 tale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 FONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LILIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.
 RUPPE..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

*Faible témoignage de mes
regrets et de ma douleur éternels.*

A MADAME A. CHAPUIS-ANTZER

*Avec profond respect et
reconnaissance.*

A MA SOEUR

*En témoignage de mon affec-
tion fraternelle.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MILIAN

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*En hommage de respectueuse
gratitude pour la bienveillance
avec laquelle il nous a accueilli
dans son service.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respec-
tueuse affection et de notre
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITIQUES

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

Hommages et remerciements.

A MES JUGES

*Pour l'honneur qu'ils nous
font en acceptant de juger notre
travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROSSERT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

*En témoignage de notre
sincère gratitude et de notre
respectueux attachement.*

A MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEDOUX

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

*En remerciement du bien-
veillant intérêt qu'il nous a
manifesté au cours de nos pre-
mières études.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHATON

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON
CHIRURGIEN EN CHEF DE L'HÔPITAL SAINT-JACQUES

*En témoignage de notre recon-
naissance et de notre amitié.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAIGUE

PROFESSEUR DE LA MATERNITÉ

A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

*En hommage de respectueuse
reconnaissance pour le bien-
veillant accueil que nous avons
toujours trouvé auprès de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE COMTE DE FLORIS

*En témoignage de notre pro-
fonde amitié et reconnaissance.*

A TOUS MES MAÎTRES

DANS LES HOPITAUX

ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

MM. DUVERNOY, VOLMAT, CHAPOY, GOMET, MARÉCHAL,
TISSERAND, BAUFLE.

PRIEUR et F. ROLAND (*in memoriam*).

SYNDROME RARE AU COURS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE

INTRODUCTION

L'arsénothérapie de la syphilis n'a pas justifié l'espoir d'Ehrlich comme une thérapeutique stérilisante d'emblée de l'infection. Actuellement, nous savons plus ou moins bien les raisons de cet insuccès. Les discussions passionnées entre les partisans de la nouvelle thérapeutique (Milian, Leredde) et leurs adversaires (Gaucher) entrent déjà dans l'histoire de la syphilothérapie française. On les lit avec curiosité et grand intérêt. Bref, le temps où on a compté le nombre de piqûres données dans chaque service, dans chaque pays, enfin, dans le monde entier, nous semble très loin, malgré que l'arsénothérapie soit encore relativement jeune : elle vient de toucher le second quart de siècle de son existence.

Actuellement, les syphilographes sont tous d'accord que l'arsénothérapie est une arme très puissante, mais arme quelquefois à double tranchant ou semble l'être dans certain cas.

En effet, on observe parfois au cours de l'arsénothérapie un syndrome rare : érythème du neuvième jour avec accidents cérébro-méningés qui a pour symptômes :

1^o érythème précomateux du neuvième jour qui dure trois à quatre jours en moyenne étant le plus souvent soit morbiliforme, soit scarlatiniforme ;

2^o confusion mentale ou coma véritable et complet

sans signes de localisation, sans délire, qui s'installe environ deux jours après le début de l'exanthème et dure environ également comme cet érythème trois à quatre jours ;

3° agitation plutôt que convulsions véritables ; cette agitation est quelquefois telle, qu'on est obligé de mettre des planches au lit du malade pour éviter sa chute au cours de ces manifestations cérébro-méningées ;

4° conservation de tous les réflexes mais avec une hyperesthésie cutanée généralisée qui domine le tableau ;

5° pouls rapide mais bien frappé en rapport avec l'hyperthermie et T.A. normale ;

6° hyperleucocytose transitoire à polynucléaires dans le sang ;

7° lymphocytose et hyperalbuminose céphalo-rachidiennes avec Wassermann négatif ;

8° éosinophilie sanguine, rétention urinaire et azotémie légère inconstantes ;

9° le malade, une fois sorti de son coma, présente une amnésie complète de tout ce qu'il lui est arrivé depuis l'apparition de la confusion mentale jusqu'à la reprise de conscience.

Ce syndrome est indépendant du nombre de piqûres, de la voie d'introduction et de la dose du médicament arsénical ; c'est ainsi qu'on a pu l'observer à la suite d'injections intraveineuses, de très petites doses du 914 (0, 10 ; 0, 15 ; 0, 20 — Milian) ; après les injections intramusculaires de doses normales et relativement rapprochées (Milian et Terasse et mon cas) ; enfin à la suite d'un traitement *per os* par le spirocid au cours d'une angine de Vincent (B. Aschner).

L'incubation de neuf jours en moyenne pour les manifestations cutanées et onze jours pour les symptômes cérébro-méningés permet d'indiquer presque avec certitude la date de la première piqûre arsénicale.

Cette incubation donne en plus, et d'une façon générale, la possibilité de poser le diagnostic rétrospectif, précise le passé du malade et permet voire même d'indiquer le jour où on a appliqué pour la première fois un traitement arsénical par n'importe quelle voie et cela en présence d'un malade que l'on n'aurait jamais vu auparavant, pourvu qu'il possède ces symptômes indiqués.

Je ne possède que trois observations : celle de Milian et Terrasse, celle de B. Aschner et la mienne ; une citation de Leredde, *B.S.F.D.S.* du 8 janvier 1914, p. 75 sur le cas de Gaucher : « $S^2 (0, 30) \times 2$ de 606, I.V. à huit jours d'intervalle. Après la deuxième injection, exanthème scarlatiniforme, céphalée, état comateux ». Malgré le concours éclairé d'un tel bibliographe comme M. Brodier, je n'ai pas réussi à trouver la publication de cette observation.

Enfin, je dois ajouter que le 27 janvier 1936 à 23 heures, M. Milian fut appelé d'urgence en ville par un médecin qui pensait être en présence d'une apoplexie séreuse post-arsénicale. Sa malade, étant enceinte depuis deux mois environ et ayant un B.W. faiblement positif, reçoit 0,10, 0,15, 0,20, de 914 en intraveineuse. Or, le septième jour après la première piqûre, elle accuse des malaises et présente des vomissements. On constate une hyperesthésie cutanée, signe de Kernig, enfin le neuvième jour, éruption suivie de coma, symptômes pour lesquels M. Milian fut appelé d'urgence.

PROBLEME DU TERRAIN

Les deux observations, celle de Milian et Terrasse ainsi que la mienne, montrent d'une façon indiscutable que ce syndrome s'observe chez les syphilitiques. Cependant, le cas publié par B. Aschner laisse *peut-être* une présomption à la possibilité de l'observer également chez les non syphilitiques.

Comme on verra dans l'observation de Milian et Terrasse, l'enquête a pu justifier, pas à pas, le diagnostic vraiment élégant de mon maître, M. Milian et cela sans connaître l'histoire antérieure du patient : érythème du neuvième jour avec les phénomènes méningés de la période secondaire. En effet, le malade a été soigné pour un chancre syphilitique de l'anus, avec un ultra positif mais avec un séro-diagnostic encore négatif et il a reçu trois piqûres d'arsénomyl mélangé de B.S.M. de Mouneyrat.

Mon malade (observation n° 1) fut également soigné pour une spécificité (ostéopathie crânienne et hyperostose tibiale gauche spécifiques, diagnostic confirmé par mon maître M. Milian et dont le traitement me fut confié) mais avec un séro-diagnostic également négatif auquel il faut ajouter un B.W. négatif dans le liquide céphalo-rachidien de ce malade, faits sur lesquels je reviendrai au moment de l'étude de la pathogénie du syndrome observé. Il a reçu, comme le précédent, trois piqûres d'arsénomyl (0, 30, 0, 50 et 0,70) mais sans B.S.M., séparées exactement par le même intervalle de temps entre les piqûres.

Mais si l'exanthème apparaît exactement le neuvième jour dans le premier cas, il était un peu précoce dans le second (le septième jour) et par conséquent les phénomènes méningés ont également été avancés ; ce fait ne change en rien, comme on le verra par la suite, l'entité morbide du syndrome constaté, comme l'est également pour le second exanthème urticarien intense et généralisé mais de courte durée (24 heures) qu'avait mon malade le onzième jour.

J'ai exprès souligné PEUT-ETRE, en parlant de la publication de B. Aschner, car il y manque, à mon avis, plusieurs détails. En effet, on n'y trouve pas d'antécédents personnels et collatéraux de la malade traitée par le spirocid pour son angine de Vincent. On sait, cependant, que l'angine de Vincent se voit de préférence chez les hérédosyphilitiques ; on pourrait peut-être trouver également des signes en faveur d'une spécificité acquise, non ou mal traitée.

Il y manque également un examen minutieux physique pour déceler les traces du travail du tréponème sous forme de stigmates ou de cicatrices indélébiles. On n'a pratiqué ni ponction lombaire ni examen sérologique pour dépister la même maladie.

L'auteur n'a pas donné non plus une description exacte de cette éruption du neuvième jour, qui pour lui n'est qu'une pure et simple manifestation toxique du spirocid à la suite d'une hypersensibilité particulière du terrain et cela malgré le résultat négatif de toutes ses recherches tendant à démontrer l'origine toxique du syndrome observé.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL D'AVEC APOPLEXIE SÉREUSE

Lorsqu'on se trouve en présence d'un malade (dont les antécédents antérieurs sont connus ou non) n'ayant qu'un exanthème avec coma sans signes de localisation, le diagnostic différentiel est considérablement réduit ; en effet, cela ne peut-être *provisoirement* qu'une des trois affections : soit un coma vigil, c'est-à-dire secondaire au cours d'une maladie infectieuse, et qui se reconnaît facilement, soit l'apoplexie séreuse ayant également sa physionomie nette, soit ce syndrome du neuvième jour, objet de cette thèse et dont j'essaierai de démontrer par la suite l'origine infectieuse *probable*. De ce fait, la question des comas vigils sera abordée dans un autre chapitre et il ne reste qu'à envisager le diagnostic différentiel entre ce syndrome et l'apoplexie séreuse.

L'apoplexie séreuse est l'expression d'une intoxication arsénicale du système endocrino-sympathique préablement lésé par des maladies antérieures héréditaires ou acquises (Milian). L'adrénaline, médicament héroïque et spécifique de cette affection, justifie et approuve la théorie et la nomenclature de Milian ; en effet, cette entité morbide est connue sous les différentes dénominations : méningite toxique suraiguë, encéphalite hémorragique, œdème cérébral aigu, suivant les différentes constatations des auteurs au cours de leurs autopsies.

L'apoplexie séreuse survient le plus souvent trois à quatre jours après la cinquième ou sixième piqûre ; ce n'est pas une règle absolue mais cela donne déjà un cer-

tain élément de diagnostic : son apparition au moins deux fois plus tardive que dans le cas du syndrome du neuvième jour.

Ensuite, l'apoplexie séreuse est quelquefois précédée d'un prodrome sous forme d'une crise nitritoïde atténuée (légère rougeur de la face, hypersécrétion lacrymale, ptyalisme, goût éthéré ou alliacé) ou d'une somnolence avec ou sans légère photophobie. Ces phénomènes ne s'observent pas dans le cas décrit.

Ensuite, brusquement, les signes fondamentaux d'apoplexie, éclatent : c'est la céphalée frontale ou fronto-pariétale traduisant l'hypertension céphalo-rachidienne, qui ouvre la scène en devenant rapidement de plus en plus vive, arrachant des cris au malade et est accompagnée d'une asthénie plus ou moins profonde, signe d'insuffisance surrénale ; faciès rouge vif, comparé par Milian aux « intoxiqués par l'oxyde de carbone » ; œdème des lèvres, congestion des conjonctives, macroglossie gênante avec œdème de la luette, toux sèche et quinteuse, pouls filiforme et incomptable avec T.A. élevée.

Tous ces signes n'existent pas chez les malades observés sauf l'hyperthermie transitoire, pouls bien frappé mais rapide en rapport avec la température.

La forme blanche d'apoplexie séreuse comparée par Milian à l'aspect des « shoqués de guerre » étant presque fatalement mortelle, est encore plus facilement reconnaissable : le patient, couvert de sueurs profuses, avec peau froide, faciès pâle, lèvres seules œdématisées, se trouve dans le coma profond avec stertor ou respiration Cheyne-Stokes ; abolition des réflexes rotuliens et cornéens avec anesthésie du globe oculaire complètent le tableau et évitent toute confusion.

L'étape suivante de l'apoplexie séreuse ou phase de convulsions et la présence d'agitation quelquefois très prononcée dans le cas de ce syndrome du neuvième jour

peuvent prêter à confusion. Mais l'abolition du réflexe cornéen et son apparition sous l'action de l'adréalinothérapie, l'anesthésie du globe oculaire et enfin le trismus, propres à l'apoplexie séreuse, doivent supprimer toute hésitation entre les deux diagnostics.

L'hypermotilité au contact peut se voir dans les deux cas ; seulement, chez un apoplectique elle provoque ou déclenche des contractures alors que dans ce syndrome elle ne provoque qu'une douleur ou si on touche à un membre son retrait avec grimace du malade.

La ponction lombaire montre dans les deux cas, hyperalbuminose et lymphocytose, seulement cette dernière est bien moindre chez un apoplectique (6 à 10 éléments) alors que l'on constate 75 et 34 éléments dans les deux observations jointes. Le Wassermann est très souvent négatif dans l'apoplexie séreuse, — il l'est constamment dans ce syndrome du neuvième jour, du moins l'observation de mon cas prêche en sa faveur.

L'hyperleucocytose sanguine à polynucléaires et une légère éosinophilie se rencontrent dans les deux cas.

Donc, il y a de nombreux éléments permettant de différencier une apoplexie séreuse de ce syndrome du neuvième jour parmi lesquels par ordre d'importance et propres à la première se trouvent :

- 1° réflexe oculo-cardiaque positif,
- 2° trismus,
- 3° pouls filiforme et T.A. élevée,
- 4° faciès particulier,
- 5° macroglossie,
- 6° quelquefois de véritables crises comitiales,

7° mais surtout tranche la question l'anesthésie du globe oculaire et la disparition du réflexe cornéen influencable par l'adréalinothérapie.

PRONOSTICS

Le pronostic, cela est une chose capitale, est moins grave dans ce cas de ce syndrome rare que dans l'apoplexie séreuse ; les malades de ces trois observations ont survécu à leurs accidents sans conserver aucune trace objective ou subjective du syndrome décrit.

Cependant, B. Aschner apporte, comme citation, le cas publié par Opitz de deux garçons qui ont pris, à cause d'une lymphogranulomatose, pendant huit à dix jours et trois fois par jour une demie tablette au plus, du spiracid. Ils « sont tombés malades avec des symptômes cérébraux graves. L'un, après avoir eu en plus un exanthème arsénical est décédé, et l'autopsie révèle un purpura cérébral typique ».

Mais le manque de description détaillée de l'histoire de la maladie de ces deux garçons, et prenant en considération l'étiologie encore obscure de la lymphogranulomatose, il est malaisé de tirer une conclusion sur la cause réelle du décès de ce petit malade.

Pour le même motif, il est également malaisé de conclure que ce garçon avait les symptômes du syndrome décrit, chose qui n'est pas impossible. Mais alors, le pronostic devient réservé, restant, en même temps, bien meilleur qu'au cours d'une apoplexie séreuse, accident le plus redoutable et le plus grave de l'arsénothérapie.

PATHOGÉNIE

Avant d'aborder la question de la pathogénie de cette éruption et de ce coma, je tiendrais à mettre en relief et à tenir constamment présent à l'esprit les faits suivants : un nourrisson hérédosyphilitique est atteint de sa syphilis environ depuis neuf mois (s'il est né plus ou moins à terme, bien entendu), est-ce que dans ce cas son infection n'est pas comparable ou même identique à une syphilis secondaire de l'adulte ? et cependant, il ne présente jamais ni d'éruption du neuvième jour ni phénomènes d'intolérance au cours du traitement arsénical par piqûres ; au moins, je n'en ai pas trouvé, ni dans les livres, ni dans les souvenirs des syphilographes auxquels je me suis adressé personnellement et de vive voix. Ainsi, ni le Professeur Gougerot ni les Médecins comme Milian, Cezary, Pinard, Touraine, Perin, Rabut, Lafourcade, Rabalian, Garnier n'ont pu me signaler un seul cas.

Un enfant, à partir de l'âge de un an, ne doit l'avoir qu'exceptionnellement ; M. Touraine ne se souvient que d'un cas d'une fillette de treize ou quinze ans qui avait un érythème du neuvième jour, âge bien respectable par rapport à celui d'un nourrisson.

M. Darré, médecin de l'Hôpital des Enfants Malades (Necker) m'avait dit qu'il n'a jamais constaté de coma chez les enfants ; quant à l'érythème du neuvième jour, il est tout à fait exceptionnel. Il ne l'avait vu qu'à partir de l'âge de quatre ans au cours du traitement arsénical évidemment, et, cependant, il est partisan des

doses fortes (2centigrammes par kgr. de poids de l'enfant). M. Darre trouve que l'érythème du neuvième jour doit être inversement proportionné à la fréquence et à la facilité avec lesquelles les enfants contractent les maladies éruptives infectieuses.

M. Harvier enseigne, dans son *Coars de thérapeutique* 1935-1936, page 223, en abordant l'arsénothérapie chez les nourrissons : « sa tolérance est très remarquable, on n'observe jamais chez lui de phénomènes d'intolérance, de crises nitrotoïdes, par exemple ... ».

Gaté, Thiers, Cuilleret dans leur livre *Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité*, page 94, constatent, malgré leurs efforts de mettre tout au compte de l'hypersensibilité, que :

« Des accidents idiosyncrasiques, les uns congénitaux, les autres acquis, étant bien entendu (Cooke et Van der Veer) que l'idiosyncrasie congénitale *ne se traduit pas dès la naissance mais avec un certain retard* et que ce qui est héréditaire ce n'est pas l'idiosyncrasie vis-à-vis d'une substance déterminée, mais une aptitude à s'hypersensibiliser ».

J'ai souligné exprès quelques mots de leur citation, car ces auteurs ne précisent pas ni maintenant, ni au cours du développement de leurs idées, comme on le voit la durée de ce « certain retard » ; ils affirment seulement que les enfants prennent ensuite, en vertu d'hérédité ou d'acquisition personnelle « une aptitude à s'hypersensibiliser » et ces auteurs n'indiquent pas non plus en vertu de quoi apparaissent ces aptitudes chez l'enfant qui, à mon avis, résident dans leurs antécédents, surtout héréditaires pour les nourrissons, et personnels pour les plus âgés qui forment un terrain défavorable ou favorable à l'éclosion d'accidents ou d'incidents au cours du traitement arsénical antisypilitique, faits sur lesquels je reviendrai.

Quant aux adultes les accidents au cours de l'arsénothérapie donnent le pourcentage suivant :

3,75 % d'érythèmes toxiques-infectieux dont :

0,18 % d'érythèmes toxiques et

3,57 % d'érythèmes infectieux ¹.

Ces cas comprennent en totalité des syphilitiques adultes de sorte qu'on pourrait même tracer une courbe qui irait de zéro (nourrissons) à un niveau déterminé (adultes) et sur laquelle les enfants seraient, pour ainsi dire à côté des nourrissons, tout près de zéro.

Garnier (G.), donne une statistique basée sur 170 syphilitiques qui diffère bien de celle de Milian :

8,8 % d'érythèmes du neuvième jour

1,2 % d'érythrodermies vésiculo-œdémateuses ².

On prendra en considération, dans un chapitre suivant, cette différence des deux statistiques.

Etant donné la rareté du syndrome décrit survenant au cours de l'arsénothérapie, je n'ai à ma disposition que deux explications sur sa pathogénie : celle de M. B. Aschner et celle de M. Milian, auxquelles on peut, à la rigueur, ajouter celle de Gaucher.

Quant à la pathogénie des accidents cutanés du neuvième jour survenant chez un malade sans manifestations cérébro-méningées ou inversement des manifestations cérébro-méningées non accompagnées d'accidents cutanés, les théories ne manquent pas.

I

INTOXICATION

Gaucher expliquait tout par la toxicité arsénicale, étant l'adversaire le plus acharné de ce mode de traitement.

1. Millian. *Biotropisme*, p. 58.

2. Garnier (G.) *Bulletin médical*, 27 juillet 1929, p. 830.

L'intoxication exige une condition spéciale : dose plus forte que celle donnée dans la pratique courante, à moins que les viscères de l'individu ne soient altérés et dans ce dernier cas, une dose globale normale ou dose normale d'une seule piqûre se comportent alors comme une dose forte, toxique et provoque un empoisonnement pur et simple.

D'où le rôle très important que présentent les antécédents personnels du patient que négligent les auteurs des *Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité* du moins, dans leur livre, on n'y trouve aucune observation détaillée ; on nous apporte le résultat de leurs expériences, le tableau de leurs 107 malades, comme si ces auteurs niaient qu'il existe l'équation physiologique et psychologique de l'observation ; ils privent en même temps leurs lecteurs d'une réflexion ou d'une critique personnelles.

Cette théorie s'exclut donc pour la simple raison que le malade S... ainsi que le malade Col... qui présentaient ces accidents à la suite de petites doses, ont parfaitement supporté ensuite les fortes doses du même médicament arsénical.

D'autre part, M. Milian, dans la *Nouvelle pratique dermatologique*, 1936, page 622, écrit : « *Les accidents toxiques* reproduisent le type anatomo-clinique de l'intoxication expérimentale ou des accidents de la même série physiologique.

« Ainsi les arsénobenzols sont-ils, comme je l'ai montré depuis longtemps par l'expérimentation et l'observation cliniques, des poisons du système vago-sympathique, alors que les *pentavalents* aromatiques sont des poisons des nerfs sensoriels (cécité par l'atoxyl, surdité par l'arsacétine), et que les *arsénicaux oxygénés* (acide arsénieux et arsénique) sont des poisons des nerfs sensitifs et moteurs de la vie de relation ;

« Aussi ne voyons-nous pas les arsénobenzols produire

de cécité, ni de paralysies motrices (les cas publiés en sont rares, à moins qu'il ne s'élargisse d'une névrite alcoolique concomitante. Depuis quelques deux ou trois ans, ces paralysies deviennent cependant plus fréquentes). Par contre, ils produisent la crise nitritoïde, l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse, paralysie vasomotrice aiguë dans le premier cas, chronique dans le second.

« On comprend comment une dose thérapeutique et non toxique puisse produire de tels accidents chez les individus prédisposés par *une altération préalable du système vago-sympathique*.

« Le terme vague de sensibilisation s'explique dès lors très simplement que le système vago-sympathique soit altéré dans ses *éléments nutritifs et régulateurs* (lésions des glandes endocrines, surrénale, hypophyse, thyroïde, etc.) dans ses centres médulaires (colonne de Clarke) ou dans ses terminaisons périphériques (nerfs vasomoteurs) et la *prédisposition sera créée*.

« De là la thérapeutique endocrino-sympathique de ces accidents.

« C'est chez les basedowiens, les addisoniens, les tabétiques, les paralytiques généraux etc. qu'on voit survenir de préférence de tels accidents.

« L'altération endocrino-sympathique peut être héréditaire ou acquise :

« HÉRÉDITAIRE, par quelques infections chroniques, tuberculose ou syphilis, par exemple, transmise par les parents ;

« ACQUISE, par les mêmes infections acquises. Ici, il peut se faire que l'infection, si elle est syphilitique, puisse guérir par le traitement et que l'accident disparaisse malgré la continuation du traitement. Je l'ai observé pour la crise nitrotoïde, mais c'est là un cas extrêmement rare.

« Comme je l'enseigne depuis toujours, la prédisposition

de l'individu n'est pas seule à déterminer les accidents toxiques aux doses thérapeutiques.

« D'habitude, c'est la répétition des doses qui amène d'une manière progressive l'altération endocrino-sympathique antérieurement amorcée par l'insuffisance ou l'inflammation endocrino-sympathique ».

II

Les autres théories n'expliquent pas la pathogénie de ce syndrome rare. En effet :

1^o L'idiosyncrasie, mot grec, qui signifie : propre, constitution ou propre avec tempérament, c'est-à-dire disposition spéciale qui fait qu'un individu est influencé différemment des autres personnes par les agents extérieurs, — mais elle n'explique ni pourquoi ni comment.

2^o L'anaphylaxie, également mot grec, qui dit : contraire de protection. Elle exige des conditions spéciales et bien déterminées : une pénétration directe dans l'organisme d'une albumine hétérogène qui le sensibilise ; ensuite une nouvelle pénétration de même substance 15 à 20 jours plus tard mais pas avant.

L'arsenic n'est ni albumine, ni lipoïde, et on n'a pas encore démontré qu'il possède le pouvoir antigénique. Mais en dehors de toutes ces considérations, il n'existait en aucun moment au cours de l'arsénothérapie de ces trois malades, un intervalle de temps dépassant trois jours entre les doses du médicament administré. Ce simple fait exclut toutes les conditions de réalisation d'un accident anaphylactique.

3^o La colloïdoclasie c'est-à-dire « perturbation soudaine survenant dans l'équilibre des colloïdes des humeurs, provoquée par l'introduction brusque, dans la circulation d'un antigène, par voie intraveineuse ».

L'arsenic n'est pas un antigène ; le syndrome décrit

survient aussi bien à la suite d'injections intraveineuses, qu'intramusculaires et même *per os*.

4^o La sensibilisation n'est d'après Milian, qu'un mot français qui a la même signification que l'idiosyncrasie, terme qui vient du grec, fait qui nous ramène au terme déjà vu.

III

BIOTROPISME DIRECT

La pathogénie des accidents observés devient au contraire explicite et claire lorsqu'on applique la théorie de Milian.

En effet, l'auteur du biotropisme dit : « Les *accidents biotropiques* sont, comme on le sait, des accidents dus au réveil du microbisme latent provoqué par l'absorption médicamenteuse. Lorsque c'est le parasite combattu par la thérapeutique qui est stimulé, tel le tréponème dans la cure arsénicale, c'est le *biotropisme direct* »¹.

L'observation de Milian montre avec quelle rapidité la période secondaire s'installe. Ce fait n'est pas nouveau. Milian, Crouzon et Paris signalent l'atteinte méningée par le tréponème encore en 1902².

Milian revient, quelques mois plus tard, sur la même question dans son article : « Syphilis de trois mois. Abondante lymphocytose du liquide céphalo-rachidien »³.

Ravaut à son tour signale, en 1903, qu'à partir de « la période secondaire, le spirochète atteint presque tous les organes et plus particulièrement le système nerveux dans une proportion de 80 %. Ces chiffres qui, à ce moment, surprisent quelques sceptiques, furent vérifiés par la suite et maintenant certains auteurs admettent même la constance des atteintes cérébro-méningées dès le premier

1. Milian, *Nouvelle pratique dermatologique*, 1936, p. 621.

2. *Société Médicale des Hôpitaux*, 14 février 1902, p. 117.

3. Milian, *Société anatomique*, 30 mai 1902, p. 523.

stade de la syphilis. Ces localisations déterminent des altérations portant en grande partie sur les vaisseaux ; leur importance est d'autant plus grande que, dans les méninges, la circulation capillaire est très fine ».

Quelques années plus tard, Ravaut (le 7 novembre 1911, à la suite de communications des docteurs MM. Sulzer, Fage, Richou et M^{lle} Ettinger sur les accidents oculaires auditifs et méningés chez une malade traitée par le salvarsan et mercure, page 404 de *B.S.F.D.S.*) en revenant sur la même question, répète :

« Pour apprécier la nature et la valeur des accidents décrits à l'heure actuelle sous le nom de neurorécidives survenant chez les malades traités par le 606, je crois qu'il est capital de rechercher à quelle période de l'évolution de la maladie ont été pratiquées les injections. En effet, ces accidents se voient presque exclusivement chez les syphilitiques injectés en période secondaire et beaucoup d'entre eux présentent des manifestations cutanées étendues et profondes ; pour s'en convaincre, il suffit d'examiner à ce point de vue les nombreuses observations déjà publiées. Depuis un an et demi que je pratique des injections de 606, j'ai pu suivre de nombreux malades chez lesquels j'avais pratiqué avant les injections une ponction lombaire pour étudier l'action de ce médicament sur les localisations nerveuses. J'ai constaté que les malades injectés à la période de chancre ne présentaient ni céphalée, ni vertiges, ni modifications importantes du liquide céphalo-rachidien, alors que les malades injectés en pleine période secondaire présentaient dans une grande proportion des signes cliniques d'intolérance nerveuse et de grosses modifications du liquide céphalo-rachidien.

« Tous ces malades avaient été traités avec des doses à peu près égales de 606 et beaucoup d'entre eux avaient en même temps subi un traitement mercuriel. Pour

expliquer et tâcher d'éviter ces accidents nerveux, ce n'est pas du côté thérapeutique qu'il faut envisager la question, car ils se voient aussi bien avec de petites doses qu'avec de grosses doses, avec association de mercure, que sans mercure. Ces accidents tiennent, à mon avis, au terrain, à l'état dans lequel se trouvent les méninges au moment où sont faites les injections. J'ai signalé, en 1903, la fréquence des atteintes cérébro-méningées au cours de la syphilis secondaire et leur coïncidence avec des lésions cutanées étendues et durables. C'est parce que les méninges ne sont pas encore parasitées à la période du chancre, que l'on ne constate pas, chez les malades injectés à cette période, de signes cliniques d'intolérance nerveuse ni de modifications notables du liquide céphalo-rachidien ; alors qu'au contraire, à la période secondaire, il se fait, en raison du parasitisme antérieur si fréquent, une combinaison qui se traduit cliniquement par des paralysies des nerfs craniens, de la céphalée, des vertiges, etc. et biologiquement par des réactions que la ponction lombaire seule peut mettre en évidence ».

IV

BIOTROPISME INDIRECT

« Quant il s'agit de micro-organismes différents, en sommeil dans l'organisme, ou en voie d'atténuation, comme cela s'observe dans les immunisations spontanées au cours d'épidémies, c'est le *biotropisme indirect* (furunculose, paludisme, lichen plan, scarlatine, rubéole, etc.)¹.

« Les érythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes, morbiliformes qui se développent au neuvième jour du traite-

1. Milian, *Nouvelle pratique dermatologique*, p. 621.

ment arsénical par exemple, sont non pas des accidents toxiques, dus au médicament, mais au réveil des agents infectieux de la scarlatine, de la rubéole, de la rougeole, etc.

Ce qui le prouve, ce sont non seulement les symptômes cliniques, mais les contagions observées par certains auteurs et par moi-même »¹.

Les nommés S... et Col... avaient une éruption morbiliforme (B. Aschner ne donne pas la description de l'exanthème de sa malade), — donc le biotropisme indirect est possible pour les accidents éruptifs, qui sont alors d'ordre infectieux et non toxique.

C'est grâce à cette théorie que l'on a continué avec certitude le même médicament et les malades n'avaient présenté aucun signe d'intolérance ou d'intoxication. Au contraire, le nommé S... m'avait dit à plusieurs reprises après les doses fortes : « Jamais je ne me suis si bien porté qu'après cette piqure ».

V

BIOTROPISME MIXTE

Tous ces trois malades avaient simultanément des accidents cutanés et cérébro-méningés. Ce fait suggère la possibilité d'une association de manifestations du biotropisme direct et indirect pour créer ce syndrome rare.

En faveur de ce diagnostic prèchent :

1° les constatations de laboratoire : hyperalbuminose avec leucocytose du liquide céphalo-rachidien qui expliquent l'atteinte méningée se manifestant sous forme de coma et d'hyperesthésie cutanée ;

1. Milian, *Idem et Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, décembre 1926, p. 633.

2^o l'aspect de l'exanthème et son apparition vers le neuvième jour avec hyperleucocytose transitoire à polynucléaires dans le sang, c'est-à-dire, manifestations d'ordre infectieux.

Du reste, c'est sous cette forme que fut posé le diagnostic par MM. Milian et Terrasse dans leur publication *Revue française de Dermatologie et de Vénérologie*, n^o 2, février 1935, page 72.

L'expression de « neuvième jour » signifie que les accidents biotropiques apparaissent le plus souvent vers le neuvième jour après le début du traitement, mais ils peuvent également survenir vers le septième ou le onzième jour, — ce qui est moins fréquent.

VI

BIOTROPISME INDIRECT TOTAL

J'ai déjà dit au début de cette thèse que je reviendrai sur la question que le séro-diagnostic sanguin pratiqué chez Col. et S., était négatif et que le Wassermann du liquide céphalo-rachidien pratiqué seulement chez le malade S., était également négatif.

En effet, ces faits ouvrent la possibilité d'envisager le diagnostic du biotropisme indirect total : accidents méningés de la rougeole et de la scarlatine au cours de l'arsénothérapie. La chose n'est pas impossible, lorsqu'on prend en considération les réactions méningées d'une maladie infectieuse aiguë.

Ces localisations méningées se présentent le plus souvent sous une forme atténuée et leur connaissance évite des erreurs de pronostic. Elles sont connues sous le nom de méningite séreuse (Quincke) ou de ménin-gisme (Dupré), analogie avec le péritonisme de Gubler, qui veut dire que ce n'est qu'un trouble purement fonc-

tionnel ; cependant, Widal met en évidence la réaction lymphocytaire (cyto-diagnostic).

La plupart des maladies infectieuses peuvent donner ces réactions méningées. Il est permis de penser que chez ces trois malades traités par l'arsenic (914 et spirocid) et atteints de notre syndrome, l'érythème et les accidents méningés sont de même nature comme dans les cas auxquels nous venons de faire allusion dans les maladies éruptives et cela d'autant plus, qu'il existe une relation suivante :

1^o les accidents méningés apparaissent de 24 à 48 heures après le début de l'exanthème,

2^o si l'apparition de l'exanthème est avancée — le septième jour au lieu du neuvième — cas de S., les accidents méningés le *sont également*.

Cette suite indique une relation, une liaison ou la même origine entre les deux manifestations.

C'est l'école anglaise, qui signale la première l'atteinte méningée possible au cours de la rougeole. On les voit également au cours de la scarlatine *algide* ou *syncopale* (Wood et Kennedy) ou dans la forme *ataxodynamique*.

Ces manifestations de méningites séreuses traduisent l'irritation cérébro-méningée, le plus souvent « par des toxines microbiennes, rarement par les microbes eux-mêmes, mais alors à virulence atténuée », ce qui est conforme aux principes du biotropisme en général : réveil imprévu, réveil subit, même pour ces formes atténuées sous l'action de l'arsénothérapie dans ce cas, chez les sujets qui acquièrent mal ou difficilement leur immunité.

Au cours de ces atteintes méningées séreuses, la ponction lombaire donne une lymphocytose plus ou moins grande ainsi qu'une hyperalbuminose qui peut atteindre deux à cinq grammes (surtout sérine) au lieu de 0,22 chiffre normal.

Cette modification du liquide céphalo-rachidien est

conforme aux résultats obtenus chez les malades Col., et S., qui seuls ont subi cet examen. Lorsqu'on ajoute à cet examen du liquide céphalo-rachidien le séro-diagnostic sanguin négatif chez tous les deux et Bordet-Wassermann négatif à plusieurs reprises dans le liquide céphalo-rachidien pratiqué seulement chez S., le diagnostic d'un biotropisme indirect total devient *probable*.

Cependant, il me manque quelques détails pour affirmer le diagnostic sans réserves. En effet, on n'a pas pratiqué le dosage des chlorures, du sucre, dans le liquide céphalo-rachidien et ainsi que l'épreuve de l'augmentation de perméabilité méningée aux iodures, — ce que je ne manquerai pas à compléter dès qu'un cas pareil se présentera. On devrait alors trouver une légère diminution du taux des chlorures (4 à 5 gr.), du sucre (0, 20 à 0,25) et enfin l'épreuve positive avec des iodures.

Mais malgré le manque de ces recherches, le *biotropisme indirect total* au cours de l'arsénothérapie sous forme de ce *syndrome décrit* me paraît être *le plus vraisemblable*.

En posant ce diagnostic, il ne change en rien le traitement antisyphilitique qui doit être continué comme dans le cas mixte, on trouve l'explication des résultats négatifs dans le sang chez les deux malades et dans le liquide céphalo-rachidien chez S., (seul malade chez qui était pratiqué ce dernier examen) au point de vue de la spécificité. On sait en même temps quel danger présente l'interruption d'un traitement anti-syphilitique ou un traitement insuffisant en cas d'une syphilis et alors quels gros intérêts présente la connaissance du biotropisme de Milian aussi bien pour le médecin mais surtout pour le malade.

C'est précisément cette origine infectieuse d'un grand nombre de manifestations biotropiques qui explique bien la différence des statistiques (celle de Milian et celle de G. Garnier) sur les érythèmes du neuvième jour, car

ils dépendent uniquement du mouvement épidémique et du degré d'immunisation individuelle, autrement dit, tout aboutit à la question du hasard, ce qui nous ramène cependant au problème déjà entrevu :

1^o Pourquoi les nourrissons supportent-ils admirablement le traitement arsénical en injections ?

2^o Pourquoi ne donnent-ils jamais avant l'âge de six mois, époque où ils commencent à avoir leur sérologie personnelle, des érythèmes du neuvième jour ou d'autres accidents biotropiques ?

3^o Pourquoi, en même temps, les adultes sont-ils prédisposés aux manifestations biotropiques indirectes, 1 sur 25 malades d'après la statistique de Milian, et 1 sur 11 à 12 malades en moyenne, d'après la statistique de G. Garnier ?

Lorsqu'on cherche dans les antécédents personnels de ces malades adultes, on trouve, en effet, que leur passé est très souvent chargé de maladies infectieuses : angines à répétition, fièvres éruptives de l'enfance, gripes saisonnières, etc... Il en résulte que ce sont des organismes qui acquièrent mal, difficilement et incomplètement leur immunité.

On sait, qu'une immunité consiste « en propriété *temporaire* ou *permanente* que possède un individu de ne pouvoir contracter une maladie de nature infectieuse ».

Cette immunité peut être *innée*, ce qui est rare ; elle est le plus souvent *acquise* et dans ce dernier cas elle est soit *active*, soit *passive*. On sait, également, qu'une immunité active apparaît soit *spontanément* à la suite d'une maladie immunisante, soit *provoquée* par la vaccination. Quant à l'immunité passive on n'a recours à elle qu'à l'époque des épidémies, où il faut agir vite ; en revanche, elle est temporaire et de ce fait n'est pas suffisamment efficace.

Mais il existe encore une immunité héréditaire trans-

mise à l'enfant par sa mère. On connaît des cas de variole au cours de la grossesse et dans ce cas le vaccin ne prend pas chez l'enfant venu ensuite au monde. On a vu des femmes atteintes de rougeole à la fin de leur grossesse, et on a pu voir ensuite que les nouveaux-nés étaient couverts d'exanthèmes morbiliformes. Enfin si une femme enceinte est immunisée contre la diphtérie on retrouve dans le sang du nouveau-né de l'anti-toxine diphtérique ; bref, les toxiques infectieuses traversent le placenta, alors qu'il retient un grand nombre de microbes. Enfin le lait maternel contient également des immunisimes et il en résulte également une transmission d'immunité au nourrisson ; cependant cette immunité ne dure que quelques mois (de 6 à 9) et disparaît à la suite d'élimination d'anti-toxines.

Parler de tolérance dans ces conditions il est évidemment possible et en faveur de cette tolérance peuvent prêcher les recherches de Roth (*The amer. Journ. Of. syphilis*, octobre 1921, p. 588 sur « Age of the recipient as a factor in the toxicity of arsdphenamine ») dont on trouve le résumé dans les *Annales de dermatologie et de syphilographie*, tome IV, 6^e série, 1923, p. 415.

Il me semble qu'une explication rien que par la tolérance serait loin de la réalité ; je verrais plutôt, comme facteur prépondérant, cette immunité héréditaire, qui était esquissée plus haut, comme cause d'absence d'accidents biotropiques au cours du traitement anti-syphilitique chez les nourrissons. En effet, l'arsénothérapie dans ce cas ne rencontre d'autres agents infectieux que le tréponème malgré que les viscères du petit malade soient quelquefois très touchés. Plus tard, il existe une rétention multiple microbienne au niveau de tous les viscères de l'organisme, car, au fur et à mesure que cette immunité héréditaire s'atténue, elle est remplacée soit progressivement, soit brusquement par une immunité

acquise et saturée; un enfant, avec l'âge, supporte pour ce motif sans dommage l'arsénothérapie.

A l'Hôpital Trousseau, dans le service de M. Lesné, le Docteur Mme Ardouin, qui dirige la consultation des maladies héréditaires, m'avait autorisé à chercher dans les observations les cas des érythèmes du neuvième jour. Mme Ardouin se souvient d'en avoir vu quelques cas.

Sur les premières mille trois cents observations (1.319 exactement) que j'ai examinées, je n'ai trouvé qu'un seul cas, celui du nommé G., René, âgé de 11 ans, né à 8 mois 8 jours, ayant pour poids 2 kg. 250 à la naissance et comme stigmates : front proéminent, phimosis, hypotrophie, enfin hémophilie constatée à la suite d'opération de son phimosis. Il a eu le neuvième jour, après la première piqure de sulfarsénol, une éruption urticarienne. Quelques semaines plus tard, il supporte bien le même traitement arsénical; ce qui confirme parfaitement le biotropisme de Milian.

Le docteur Darré, à l'Hôpital Necker, n'a jamais vu d'érythème biotropique chez le nourrisson et pour ainsi dire exceptionnellement chez les enfants en général, et dans ce cas, ce n'est qu'à partir de quatre ans.

Dans le service du Professeur Nobécourt à l'Hôpital des Enfants Malades (Necker), le docteur Nadal, n'a pu me fournir, après recherches, même un seul cas d'accidents biotropiques du neuvième jour. La statistique qu'il avait sous la main, sans parler des anciens enfants malades qui continuent leur traitement, donne que M. Nadal avait comme nouveaux petits malades :

198 en 1930

270 en 1932

239 en 1934

L'âge de ces enfants varie de quelques semaines jusqu'à 15 ans. Cependant, le nombre de nourrissons tombait considérablement d'une année à l'autre, étant

donné que les maternités commencent à s'occuper des hérédo-nés dans leur service.

Dans le service de M. Pinard à l'Hôpital Cochin, je n'ai pu constater, voire même un seul cas d'accidents biotropiques chez les nourrissons ou les enfants dans les observations que j'avais à ma disposition.

Il en résulte, surtout lorsqu'on y ajoute l'étude sur les maladies infectieuses et en particulier sur les maladies éruptives de l'enfance, que leurs récives sont possibles, qu'elles ont comme pourcentage 7% pour la rougeole, et 1% pour la scarlatine, etc... et cela en dehors de tout traitement arsénical. Ces cas de récive montrent que certains organismes n'acquièrent pas d'emblée une immunité suffisante, pour ne pouvoir contracter encore une fois lors d'une épidémie ou au cours de l'arsénothérapie la même maladie.

Donc, si un organisme en vertu de cette prédisposition se trouve dans des conditions favorables pour que cette récive ait lieu, on aura le cas qui sera conforme à tous les points de vue de la définition de biotropisme de Milian qui dit que c'est « le réveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme sous l'influence d'un agent chimique, physique ou même animé ».

Les *adversaires* de cette théorie *invoquent* en dehors des nombreux arguments déjà mentionnés et critiqués au moment de la discussion de la pathogénie de ce syndrome rare qui fait l'objet de cette thèse, *l'absence de contagion*.

Cet argument ne présente, pour ainsi dire, aucune valeur, car les adversaires ne veulent pas comprendre, que ce sont des formes atténuées des maladies éruptives correspondantes en cas de récives en dehors de tout traitement, antisypilitique — et par ce fait — peu ou pas contagieuse. La même chose se produit au cours de l'arsénothérapie où on constate même quelquefois leur mélange. Et,

cependant, les cas de contagion ne manquent pas. Il est vrai que le nombre de ces cas connus est minime, soit parce qu'on ignore ce phénomène de biotropisme et que l'on ne rattache pas la cause à l'effet, soit que ces cas passent tout simplement inaperçus.

On trouvera ces cas en détail dans l'article de M. Garnier (G.) dans le *Bulletin Médical* du 27 juillet 1929, p. 829 ; ce sont : un cas de Flandin et quatre cas de Milian, soit cinq cas au total. En effet, comment est-il possible d'exiger une contagion ou une véritable épidémie ayant pour point de départ une forme fruste, légère, atténuée de la maladie correspondante chez un adulte dans le milieu hospitalier, adultes qui sont protégés par leur immunité acquise ? Alors que les nourrissons, cités par Milian, contractent une véritable rougeole, grâce à leur terrain vierge.

OBSERVATIONS

Observation I

Le nommé S., âgé de 34 ans, d'origine russe, ouvrier d'usine habitant la banlieue parisienne, consulte pour des douleurs des jambes sous forme de crampes empêchant le sommeil normal, de sorte qu'il est plus fatigué le matin que le soir au coucher et pour une céphalée vive fronto-occipitale, survenant parfois le matin, mais surtout dans l'après-midi et le soir, empêchant toute concentration mentale, réveillant des idées noires, le poussant au suicide.

Cette céphalée n'était pour ainsi dire jamais améliorée par les médicaments habituels ; et voici déjà huit ans que le malade s'adresse à différents médecins en espérant vainement recouvrer la santé.

EXAMEN GÉNÉRAL

A l'inspection.

Tête. — Absence des lobules des oreilles, kératose rouge des joues ; légère anarchie dans la plantation des incisives surtout du maxillaire supérieur ; *pour ainsi dire toutes les dents cariées* et en très mauvais état.

Thorax. — Rien à signaler.

Abdomen. — Cicatrice post-opératoire de l'appendicite.

Membres supérieurs. — Rien à signaler et notamment pour les ongles.

Membres inférieurs. — A la face interne de la cuisse droite, une cicatrice profonde et longue à la suite d'une blessure de guerre par une balle dum-dum, rien d'autre.

A la palpation.

Ganglions cervicaux postérieurs surtout marqués à droite. Ils sont durs, mobiles, indolores et de dimensions d'un haricot moyen ; pas de ganglions épithrocléens ; ganglions inguinaux bilatéraux de même caractère.

Douleurs très vives à l'exploration au niveau de l'émergence du grand nerf sous-occipital gauche et au niveau de la partie supérieure du rebord orbitaire : point d'émergence du nerf frontal interne, branche de l'ophtalmique.

Douleurs légères à la pression vers le milieu de la ligne unissant l'extrémité inférieure du sternum et l'ombilic ; *absence d'appendice xiphode*.

Douleurs très vives au tiers inférieur de la face antérieure du tibia gauche ; douleurs encore plus aiguës lorsqu'on explore le bord interne et la face postérieure des deux tibias à leur tiers supérieur.

RÉFLEXES. — Oculo-tendineo-musculaire, rien à signaler.

A l'auscultation.

Poumons. — Respiration un peu rugueuse étant plus marquée à droite, avec exagération légère des vibrations vocales et bronchophonie à la moitié supérieure des deux poumons.

Cœur. — Accentuation légère du premier bruit à la pointe, pouls 78, T.A. 14, 5 Mx. — 9 Mn.

ABDOMEN

Foie, rate, reins, rien à signaler. Tube digestif : constipation opiniâtre que le malade combat avec un succès inégal par différents laxatifs.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

Né à terme, il ne connaît ni son poids à la naissance ni celui du placenta, marche à 14 mois, il ignore à quel âge il commence à parler.

A l'âge de 3 ans : rougeole

A l'âge de 4 ans : diphtérie.

A l'âge de 9 ans : ablation d'une amigdale gauche

A l'âge de 15 ans : comme volontaire, il se trouve au front pendant la grande guerre ; il reçoit à la suite d'une explosion d'obus, une contusion par l'air à la nuque suivie d'une amaurose incomplète pendant sept jours, accompagnée d'otorragie bilatérale faible avec perte de la parole. Rétablissement au bout de deux semaines et comme séquelle, léger bégaiement.

Un mois après, le 17 juillet 1916, blessure à la face interne partie supérieure de la cuisse gauche avec lésions osseuses

par une balle dum-dum. Curetage osseux consécutif, et guérison au bout de six mois.

A l'âge de 16 ans, le 11 juin 1917, intoxication par des gaz asphyxiants suivie de bronchite chronique.

A l'âge de 18 ans : typhus récurrent.

A l'âge de 19 ans : blessure de la face dorsale de la main gauche vers le milieu du métacarpien correspondant, sans lésion osseuse.

A l'âge de 22 ans : opération de l'appendicite chronique.

A l'âge de 25 ans : le malade, qui est d'origine russe, arrive en France.

A l'âge de 26 ans : otite chronique droite.

A l'âge de 27 ans : catarrhe gastrique (?) avec céphalée, surtout dans l'après-midi, 1 h. 1/2 à 2 h. après le repas, sans vomissement mais avec régurgitations amères et brûlantes, accompagnées de douleurs au niveau de l'épigastre et de pesanteurs ; constipation opiniâtre.

Le malade soulève un garçon, pour qu'il puisse voir mieux une procession et à la suite de cet effort, une orchite droite se déclare brusquement (?).

A l'âge de 28 ans : pneumonie gauche.

A l'âge de 29 ans : le malade se marie.

A l'âge de 30 ans : dysenterie pendant 15 jours.

A l'âge de 31 ans : l'orchite réapparaît toute seule.

A l'âge de 32 ans : les douleurs gastriques se manifestent d'une façon plus intense qu'il y a cinq ans ; céphalalgie, faiblesse physique et morale (pensée de suicide), nervosité inexplicable, humeur maussade, cauchemars de temps à autre, il en résultait un éthylisme modéré.

Cela dure ainsi l'année suivante, mais actuellement, à l'âge de 34 ans, à ce déséquilibre s'ajoutent des crampes douloureuses nocturnes des jambes qui réveillent le malade bien des fois la nuit de sorte que le matin il est plus fatigué que le soir.

Depuis cinq ans qu'il est marié, sa femme a fait trois fausses couches non provoquées.

Le séro-diagnostic pratiqué chez lui et sa femme donne comme résultat : Hecht et Kahn négatifs chez lui, mais fortement positifs chez sa femme ; de sorte que tous deux étaient mis au traitement anti-spécifique dont l'application m'était confiée par M. le Docteur Milian.

Quant aux antécédents ascendants et collatéraux du malade

lui-même, ils sont peu intéressants ; ceux personnels et collatéraux de sa femme sont très chargés au point de vue spécifique, mais ne présentent qu'un intérêt secondaire pour cette thèse, de sorte qu'en définitive, on n'a eu comme diagnostic pour le malade lui-même :

Ostéopathie crânienne (céphalée) ;

Hyperosthose tibiale gauche (crampes) toutes deux d'origine spécifique.

POUR SA FEMME :

Ostéopathie crânienne ;

Dysménorrhée, fausses-couches spontanées ;

Gastralgie, anorexie ;

Asthénie, dyspnée et cystite ; toutes d'origine spécifique, qui étaient considérablement améliorées ou complètement guéries (gastralgie, dyspnée, anorexie, asthénie, cystite, règles) par le traitement anti-spécifique.

Malheureusement, elle avait une sensibilité particulière pour l'arsenic qui provoqua chez elle une névrite périphérique, du reste, rapidement améliorée par le traitement électrique et le sulfate de strychnine.

Quant au malade lui-même, malgré les précautions prises pour son mauvais état dentaire sous forme de nettoyages préalables, on s'est buté, dès le début, contre la stomatite bismuthique.

De sorte qu'entre le 4 mai 1935 et le 3 juillet 1935, avec un poids initial de 73 kgr., le malade reçoit 13 piqûres de Bivitol dont 4 de 3 cc. et 9 de 2 cc. Ces piqûres sont intercalées, en plus du traitement local, de 14 piqûres intra-veineuses de cyanure de mercure pour combattre cette stomatite.

Pendant ce laps de temps, par suite de l'inanition provoquée par cette stomatite persistante, le poids du malade est tombé à 65 kgr. (le malade étant toujours habillé le poids de vêtement 4 kgr. 700).

Son stomatologiste doit lui arracher successivement plusieurs dents cariées, afin de supprimer chaque fois un nouveau foyer infectant.

Hecht et Kahn demeurent négatifs.

L'impossibilité de se nourrir normalement constitue, sinon la cause unique, du moins l'essentiel de cette perte considérable de poids, car tous les autres symptômes, céphalée, crampes,

constipation, etc. sont considérablement améliorés, et c'est cette amélioration qui donna le courage au malade de supporter les douleurs de sa stomatite et être persévérant dans son traitement, aussi bien général que local.

Si le malade se résigna consciencieusement à ces douleurs de sa stomatite, c'était à la suite d'un fait simple : étant ouvrier, et ne pouvant supporter les frais nécessaires pour l'avulsion de presque toutes ses dents et leur remplacement par un appareil de prothèse dentaire, il fut contraint, bien que prévenu avant tout traitement et pendant ce traitement des suites qui le menaçaient, d'en passer par là, afin d'obtenir l'amélioration générale de son état de santé, même à ce prix.

Le 8 juillet 1935. — Le malade est mis au traitement arsénical et ce jour, ayant comme poids 65 kgr. il reçoit sa première, piqûre d'arsénomyl 0 gr. 30 (contrôle n° 558) en intra-musculaire. Température 37°3 le soir, et 36°9 le lendemain matin. Le jour suivant sa température reste au-dessous de 37° le matin et le soir atteint 37°2. Aucun malaise, aucun phénomène à signaler.

Le 11 juillet 1935. — Le malade reçoit sa seconde piqûre d'arsénomyl 0 gr. 50. Température du matin 36°9 et le soir 37°5. Pas d'autre phénomène à signaler.

Le 12 juillet 1935. — Température 36°9 le matin ; 37°5 le soir. Rien d'autres à signaler.

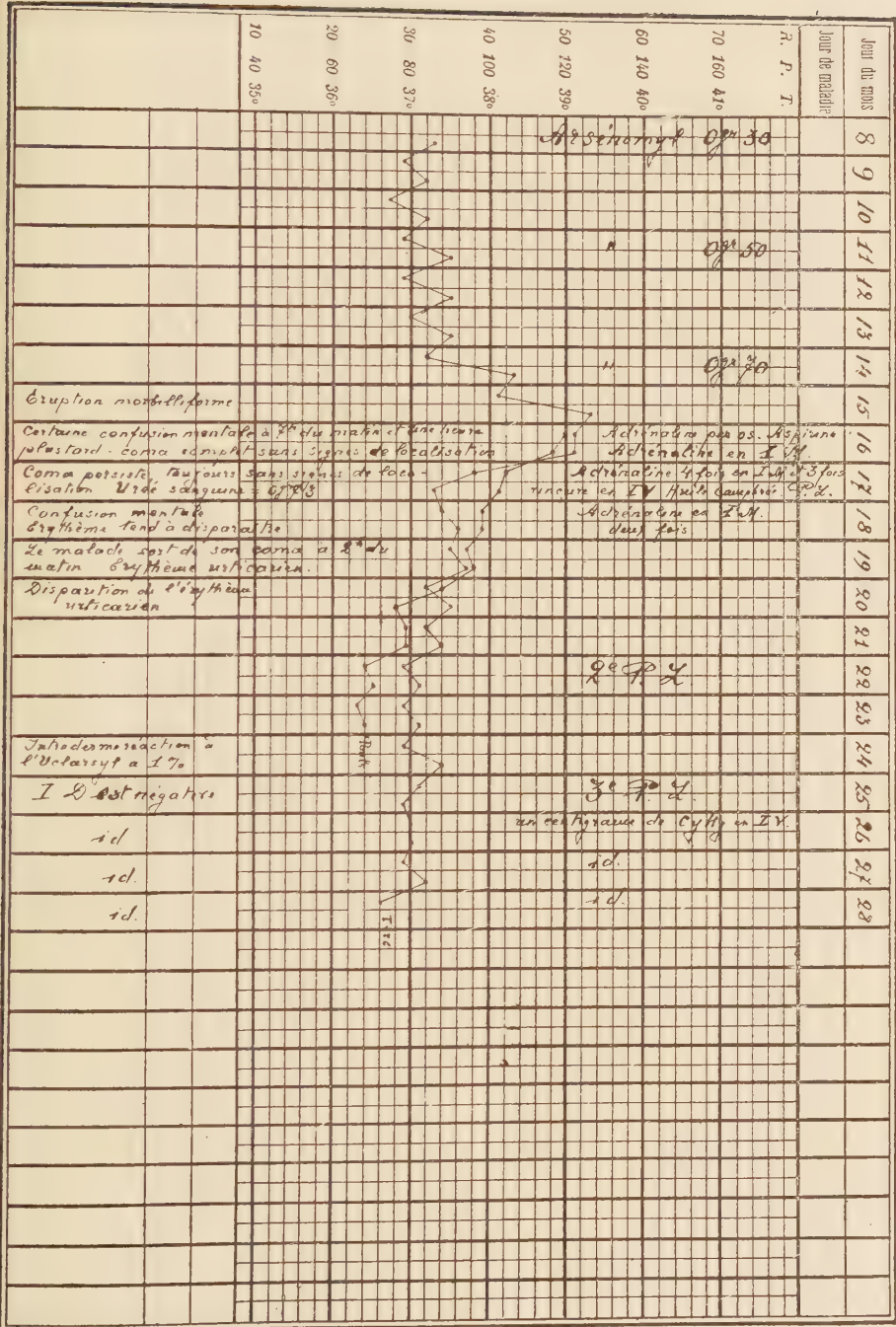
Le 13 juillet 1935. — Température 37°5 le matin ; 37°5 le soir (voir la courbe de température).

Le 14 juillet 1935. — Température 37°2, rien à signaler pour les journées précédentes ; le patient, comme d'habitude, continue son travail à l'usine. Le malade reçoit donc sa troisième piqûre d'arsénomyl 0 gr. 70, en intra-musculaire. (contrôle n° 558).

Comme toujours, je préviens à nouveau pour la ennième fois le malade que s'il lui arrivait quelque chose, il devait prendre d'abord 50 gouttes d'adrénaline Clin au millième et ensuite me faire venir immédiatement. Mais la psychologie des malades est bien connue : ils écoutent, même demandent des conseils pour ne pas les appliquer. En effet, le 15 juillet 1935, le malade se rend chez moi à 7 h. du matin, présentant une éruption cutanée (qui sera décrite ci-après) avec fièvre à 39°1.

Il m'avoue que, le jour même de la piqûre pratiquée le 14 juillet, il avait éprouvé au soir un peu de céphalée avec

Feuille de Température
Malaade S....
Juillet 1935



une température maxima de 38°3. Cet état n'était accompagné ni de diarrhée, ni de vomissements, ni de courbature, ni d'arthralgie quelconque ni de sueurs, le malade dort bien la nuit du 14 au 15 juillet.

En plus, l'interrogatoire permet d'établir que :

Le 15 juillet. — C'est-à-dire, le lendemain de la piqure de 0 gr. 70 d'arsénomyl, le malade a cinq selles impérieuses plus ou moins liquides ; en plus, il éprouve une soif assez vive ; plusieurs frissons légers mais répétés à des intervalles inégaux. Par contre céphalée intense, douleurs vives aux jambes (comme si elles étaient broyées), courbature générale, mais surtout marquée aux lombes, enfin une *éruption morbilliforme*. Elle débute sur les faces externes des avant-bras, la nuque et les genoux, accompagnée d'un prurit léger. Température 38°1 le matin et 39°3 le soir.

Le 16 juillet. — Jour de sa venue et de l'examen, l'exanthème a envahi la face (en respectant le menton), les bras, les paumes des mains, très peu au thorax dans sa partie supérieure, un peu augmenté (aux dires du malade), aux genoux et sur les avant-bras.

Sur les avant-bras, les bras, la face et la nuque, cet exanthème est confluent par endroits. Les éléments de cet exanthème d'aspect morbilliforme, sont légèrement saillants, un peu doux au toucher ; ils s'effacent à la pression et sont de dimensions variables à contours irréguliers, ils se groupent par endroits (genoux, avant-bras, nuque, etc.) en placards avec des intervalles de peau saine. Pas d'éléments purpuriques ni de sugillations sanguines. Les conjonctives sont un peu injectées. Rougeur diffuse mais peu prononcée du pharynx et des amygdales ; pas de signe de Koplik.

Un tremblement général, menu, rapide, du reste à la suite d'une contusion de la tête, pendant la grande guerre (1914-1918) un tremblement pareil apparaît toutes les fois que le malade est énervé par une cause quelconque. Perte de goût et d'appétit, soif assez vive, somnolence, une certaine perte de lucidité d'esprit que j'attribue à ce moment là à la fièvre : frissons répétés.

Température 39°1, pouls 120 bien frappé.

Le malade est mis à l'adrénaline à doses répétées et à l'aspirine.

Etant rassuré par moi que ce n'est pas grave, le malade

demande s'il peut aller à l'usine. Défense absolue évidente et je promets au malade de le revoir dans l'après-midi chez lui, en lui conseillant de prendre un taxi pour son retour.

Par la suite, je reconnais que le malade a exécuté mon conseil et est rentré en taxi, mais il ne se souvient ni de son voyage en taxi, ni comment il a réglé cette course; en général de rien depuis qu'il m'a quitté et est monté en taxi.

Je revois le malade le soir vers 17 h. La température est de 39°1; tous les symptômes se sont accentués et accompagnés d'une perte complète de lucidité d'esprit; soubresauts désordonnés des muscles et des membres, hyperesthésie cutanée manifeste. Cependant, le malade exécute (lorsqu'on insiste) plus ou moins passivement et incomplètement les ordres. Le malade reçoit 50 gouttes d'adrénaline *per os* et je le conduis immédiatement à l'hôpital Saint-Louis, où il rentre dans le service du Docteur Milian, salle Saint-Louis, lit n° 2, où je lui donne aussitôt 1 cc. d'adrénaline au millième en intra-musculaire. Il passe la nuit en cet état de coma, sans manifester aucun désir, mais ayant quelques accès de convulsions plus ou moins toniques.

Je marque, en passant, qu'il a descendu l'escalier du 5^e étage n'étant soutenu que par le bras et qu'il se tenait bien droit en taxi en regardant devant lui d'un regard figé complètement désintéressé.

Le 17 juillet 1935. — Son exanthème pâlit, le coma continue comme la veille sans signes de localisation, sans mydriase ni myosis, sans autres signes quels qu'ils soient de localisation seulement accompagné d'une hyperesthésie cutanée généralisée. Langue sèche. Le malade avale tout ce qu'on lui donne comme nourriture liquide, mais le fait d'une façon automatique. Le malade présente dans l'après-midi quelques accès d'agitation plus ou moins prononcée mais de courte durée (quelques minutes par accès), de sorte qu'on met des planches au lit pour éviter sa chute.

Le malade est saigné de 250 cc. de sang, et on pratique avec ce sang les analyses suivantes :

- a) dosage de l'urée sanguine qui donne 0,73.
- b) séro-diagnostic, Hecht égal 0.

On pratique la ponction lombaire, mais le liquide s'écoule difficilement, de sorte qu'on a recours à une seringue. On pratique avec ce liquide céphalo-rachidien les analyses suivantes :

- a) dosage d'albumine qui donne 1 gr.

b) cellule de Nageotte : 75 lymphocytes par mm³ et quelques globules rouges ;

c) Bordet-Wassermann = 0.

Perte d'urine au moment de la ponction lombaire ; il urine également au lit dans la journée.

Le malade reçoit dans la journée 5 piqûres intra-musculaires d'adrénaline au millième et 3 rinçures du même produit dilué chaque fois dans 2 cc. d'eau bi-distillée en intraveineuse (suivant la méthode du Docteur Milian). Il reçoit en plus le soir et la nuit des piqûres d'huile camphrée à cause d'une certaine faiblesse du poulx et de bruits cardiaques.

Le matin le poulx est à 104 ; tension artérielle à 12,5-5,25.

La nuit du 17 au 18 juillet se passe assez calme ; le malade change de lui-même sa position à plusieurs reprises. Il urine plusieurs fois dans son lit.

Le 18 juillet. — Le malade recommence d'une façon irrégulière mais surtout lorsqu'on insiste, à répondre à certaines questions soit par des gestes, soit par la parole, en comprenant mieux en russe, sa langue maternelle, qu'en français. Il tire par exemple la langue lorsqu'on la lui réclame, mais la rentre immédiatement ce qui empêche de l'examiner.

M. Milian le voit seulement ce jour et l'examine. La confusion mentale est encore nette, elle l'est également vers 18 h. le malade ne sait pas où il se trouve : chez lui ou à l'hôpital, et il me répond lorsque j'insiste à ce sujet, qu'il se trouve chez lui et qu'il est en train de déménager. Sa réponse n'est pas complètement privée de sens, car je savais par hasard, avant le traitement arsénical, qu'il avait entrevu le besoin de déménager et cherchait pour ce motif un nouveau logement. Bref, il répond mieux que dans la matinée, mais il faut persévérer pour obtenir une réponse plus ou moins correcte.

Pendant toute la journée, il gargarise sa bouche prend, du lait ou de la tisane, qu'on lui donne et adresse des remerciements après chaque service ; mais de lui-même il ne réclame rien.

Poulx 98 ; température 37°4-37°6.

L'exanthème tend à disparaître, presque imperceptiblement vers la fin de la journée. Traitement : chlcurure de calcium 3 gr. *per os* ; 2 piqûres d'adrénaline en intra-musculaire.

La nuit du 18 au 19 est bien calme, le malade sort de son

coma vers 2 h. du matin en posant la question au gardien :
« où je me trouve ». ?

Le 19 juillet 1935. — Le matin on constate un érythème urticarien généralisé et intense qui succède à l'érythème morbiliforme ; ce dernier étant complètement disparu. La langue est très saburrale. Pas de selles depuis l'apparition de la confusion mentale. Trimulation zygomatique, disparition intégrale de la confusion mentale, un léger tremblement général qui persiste depuis l'apparition de son exanthème et qui a été déjà commenté. Asthénie profonde.

Auscultation (Docteur Milian), quelques râles ronflants dans la poitrine du côté gauche ; cœur : rien à signaler.

Traitement : chlorure de calcium 3 gr., lavement qui donne deux selles abondantes.

Pouls matin, 95 ; soir 94 ; température 37°5 et 37°7.

Urines, albumine = 0, sucre = 0.

Examen du sang :

Hémoglobine	90%
Globules rouges	3.900.000 par mmc.
Globules blancs	14.000 par mmc.

Formule leucocytaire :

Leucocytes	8	} 17%
Mononucléaires moyens	2	
grands	3	
Intermédiaires	4	} 83%
Polynucléaires		
neutrophiles	77	
basophiles	0	
éosinophiles	6	

Le 20 juillet 1935. — L'érythème urticarien est complètement disparu. La trimulation des muscles de la face est également disparue.

Le malade est tout à fait présent.

Tous les réflexes sont présents.

Au dynamomètre : main droite 120
 main gauche 90

Le 21 juillet 1936. — Rien à signaler.

Le 22 juillet 1936. — Nouvelle ponction lombaire pratiquée cette fois-ci sous le contrôle du manomètre de Claude qui montre seulement la pression de 2 cc. d'eau, le malade étant en position couchée le liquide céphalo-rachidien apparaît difficilement de sorte qu'on a de nouveau recours à une seringue.

L'examen de ce liquide montre cette fois que :

- a) albumine 0,50
- b) lymphoytose 15,4 et quelques globules rouges (4 à 5) ;
- c) B.W. 0

Une céphalalgie assez intense apparaît après la ponction lombaire. Trois heures plus tard le malade prend avec plaisir son repas de midi ; et il mange également bien le soir. Vers minuit une nausée vient subitement, dure 20 minutes environ et se termine par un petit vomissement sans effort. Le malade se rendort. Ensuite, sans qu'il puisse dire l'heure, il sait seulement qu'il faisait encore nuit, le malade est réveillé à nouveau par une nausée qui dure comme la première pendant une vingtaine de minutes et se termine brusquement sans effort par un abondant vomissement alimentaire ; ensuite le malade ainsi soulagé se rendort, mais d'un sommeil agité à la suite d'un état nauséux persistant.

Le 23 juillet 1935. — La céphalalgie, quoique atténuée, persiste. Première selle spontanée depuis son coma. 1 cgr. de morphine le soir, mais qui ne calme pas le malade. L'état nauséux dure toute la nuit.

Le 24 juillet 1935. — Le malade est un peu abattu ; anorexie, hoquets, tremblements intentionnels menus et rapides, sans planer au-dessus des objets. De là, le malade présente certaines difficultés pour prendre des liquides, le verre frappant contre les dents, ou pour remplir par exemple son verre sans mettre à côté le liquide d'une bouteille. Epistaxis insignifiante le soir.

Dynamomètre main droite : 140

main gauche : 140

L'intra-dermo-réaction de 1/10 de cc. d'une solution de novar à 1/100 à la face externe du bras droit se montrera complètement négative les jours suivants.

Le 25 juillet 1935. — Diminution marquée des réflexes rotuliens et achilléens surtout du côté droit, c'est-à-dire du côté des blessures par la balle dum-dum.

Faiblesse, vertiges ; le tremblement semble avoir diminué en intensité. Le malade compare les bruits perçus par sa tête aux bruits d'une boîte de fer blanc, que l'on frapperait continuellement.

On pratique la troisième ponction lombaire, le malade étant couché, le manomètre de Claude ne montre que 0,5 de pressio ; n

le liquide qui s'écoule à peine est très légèrement mais uniformément hémorragique dans les trois tubes (on a eu recours à une seringue). La première impression est que l'on ne peut attribuer une valeur quelconque¹ aux résultats obtenus :

- a) Lymphocytes : 52 par mmc. et nombreux globules rouges
- b) Albumine 0,60.

On a voulu pratiquer la réaction de Guillin au benjoin colloïdal, mais on a échoué avec cette réaction en raison du mauvais benjoin qu'on avait à sa disposition.

Le malade reçoit immédiatement après la pondtion 2 cgr. de morphine (chlorhydrate).

On pratique dans la matinée une numération sanguine et la formule leucocytaire qui fournissent :

Hémoglobine	85%
Globules rouges	2.770.000
Globules blancs	6.800

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	18	} 32%
Mononucléaires moyens	5	
Mononucléaires grands	3	
Intermédiaires	6	
Polynucléaires neutro	65	} 68%
baso	0	
éosino	3	

Le 26 juillet 1935. — Lavement évacuateur car le malade n'a pas de selles depuis le 23.

A partir de ce jour le malade est mis au traitement anti-spécifique sous forme de piqûres quotidiennes de 1 cgr. de cyanure de mercure en intraveineuse.

Le soir le malade a vomi 6 fois par petites quantités, qui font dans leur ensemble environ 1 litre 1/2 (aux dires du malade). Ces vomissements étaient alimentaires, sans efforts, et précédés d'une selle abondante. La céphalalgie, quoique atténuée, persiste.

Le 27 juillet 1935. — Deuxième piqûre de Cy Hg.

Le 28 juillet 1935. — Troisième piqûre de Cy Hg. Le

1. Du reste, Jeanselme et Chevalier, dans leurs conclusions (après longue et détaillée étude sur « Recherches sur les méningopathies syphilitiques secondaires cliniquement latentes », *Revue de Médecine*, 1912, p. 623) pages 658-61, insistent sur les hémorragies transitoires des espaces sous-arachnoïdiens.

malade a bien dormi cette nuit, cependant la faiblesse et les vertiges, dès qu'ils se met debout, le confinent encore au lit.

Le 1^{er} août 1935. — Le faciès exprime une et satisfaction.

Le 6 août 1935. — Le malade éprouve un bruit dans la tête comparable à celui d'un moteur qui tournerait à vide (son expression).

Le 8 août 1935. — Le tremblement a disparu et il peut écrire des lettres depuis avant hier.

Le 10 août 1935. — A cause de la laxité dentaire et certaines douleurs des gencives le malade est mis après la 10^e piqure de Cy Hg au Véryl. Une intra-dermo-réaction avec une solution d'uclarsyl à 1% pratiquée au bras gauche, donne le lendemain une légère rougeur de dimension d'une pièce de 50 centimes, sans fièvre, sans démangeaisons, ni desquamation et qui disparaît au bout de deux jours. Disparition de la céphalalgie. Augmentation de 4 kgr. 400 de poids en 38 jours : le malade pèse actuellement 65 kgr. 500 (n'ayant qu'une chemise).

Le 14 août 1935. — Comme le malade continuait à éprouver toujours ces bruits anormaux dans la tête, je me suis adressé à mon ancien Maître, Docteur Rossert de l'hôpital Laënnec, pour un examen complet de son appareil auditif et ce jour je reçois l'avis suivant :

« Mon cher ami,

« Votre malade présente :

une hypoacousie légère du son, des deux côtés surtout à gauche (voix chuchotée à 4 m.). Cette déficience porte sur l'oreille moyenne ainsi que l'attestent :

1^o la diminution plus marquée des sons graves ;

2^o l'augmentation de la perception osseuse [Rinne (—)].

« L'examen du labyrinthe montre du reste une réaction normale et symétrique à l'épreuve calorique de Barany: tant dans le nystagmus que dans les mouvements de déviation des index.

« Je ne relève donc pas d'altération objective du côté de son oreille interne.

« Il y a un peu de catarrhe tubaire avec légère diminution de l'audition. Tels sont les renseignements que je peux vous donner.

« Bien cordialement dévoué,

signature : Rossert.

Le 14 août 1935. — Après cet examen oto-rhino-laryngologique le malade éprouve une otalgie et une céphalée légères avec asthénie qui disparaissent du reste le lendemain.

Le 15 août 1935. — Tension artérielle = 11, 5 Mx, — 7,5 Mn ; ses réflexes : achilléens et rotuliens existent, mais un peu plus faibles du côté droit (côté de la blessure) Babinski en légère flexion.

Je le prévien, son examen complet étant terminé, que le traitement arsénical qu'il recevra à nouveau dans quelques jours, présente pour lui un grand danger : il risque de mourir soit au moment de la piqûre elle-même soit quelque temps après.

Cependant il faut qu'il n'oublie ni cette amélioration qu'il a déjà éprouvée à la suite du traitement bismuthique et mercuriel et cela malgré l'apparition et la persistance de la stomatite, ni l'impossibilité de continuer le Bi ou le Hg ou l'un de leurs dérivés qu'il ne supporteraient pas pour le moment ; il n'a donc pas de choix : seul le traitement arsénical pourrait peut-être faire bon salut.

Une interruption de son traitement l'exposerait aux mêmes risques ou à de plus grandes souffrances.

Ainsi prévenu, le malade accepte d'être pour moi, une sorte de lapin d'expérience, en écrivant sur la feuille d'observation :

« Lu et approuvé ».

suivi de sa signature.

C'est exprès que j'ai parlé du danger du traitement arsénical car je poursuivais le but de faire secréter au maximum de l'adrénaline par ses propres glandes surrénales, adrénaline qui sûrement est plus propice pour son organisme que toute autre adrénaline de commerce.

En effet, le malade tremblait durant les deux premières piqûres et me dit avant la troisième :

« C'est bien, on peut m'attraper deux fois mais pas trois et, étant tout à fait calme, rassuré par cette conclusion personnelle, il reçoit sa troisième piqûre ayant reçu 30 gouttes d'adrénaline *per linguale* un quart d'heure avant cette piqûre comme d'habitude.

En deux mois, le malade a repris 5 kgr. 100 gr.

Ce jour, le 16 *septembre* 1936, 40 minutes après la fin de cette 3^e piqûre (donnée dans des conditions qui seront exposées plus loin) lorsque le malade était déjà dans le métro, apparaissent :

céphalée occipitale, faiblesse et vertiges légers et 1/2 heure

plus tard encore, la faiblesse devient plus prononcée avec une flaccidité des jambes de plus en plus grande : la certitude de leurs mouvements diminue alors que le vertige augmente, un état nauséux s'y ajoute.

Arrivant chez lui à 10 h. 58', le malade éprouve une céphalée intense sus-orbitaire qui succède à celle de la nuque du début ; frissons répétés jusqu'à 15 h. ; température 37°6 ; à partir de 15 h. des accès de chaleur viennent remplacer les frissons, accompagnés de sueurs profuses, de douleurs ondulantes, intermittentes entre l'épigastre et les hypocondres et même avec rares propagations vers la colonne vertébrale du côté gauche.

Une heure plus tard, la céphalée atroce sus-orbitaire tend à diminuer. La température est de 39°7 à 13 h., descend à 38°4 à 18 h. Faiblesse profonde, anorexie. La nuit agitée est sans sommeil. Les jours suivants tout s'amende, seulement un prurit léger du cuir chevelu apparaît étant provoqué par la chaleur de l'oreiller et dans la région du contact du cuir chevelu avec l'oreiller.

Le malade n'a pas pris de l'adrénaline comme je le lui ai indiqué, malgré que je le lui ai répété pour la enième fois avant cette piqûre, et il ne m'a pas fait venir non plus.

Vu ce résultat, le malade tremblait littéralement avant et au moment de chaque piqûre suivante. C'est précisément cet état de peur que je cherchais à obtenir chez le patient en lui parlant du grand danger qu'il court à la reprise du traitement arsenical. Et je répète que je l'ai fait exprès, ne désirant que faire fonctionner ses glandes surrénales au maximum.

Il est évident, que j'ai pu me permettre ce luxe, grâce à la confiance que j'ai inspirée au malade par le succès du traitement préalable du début.

Le reste de l'observation que je possède en détail et au complet présente peu ou pas d'intérêt pour cette thèse. Je tiens seulement à dire qu'en intercalant entre les piqûres d'uclarsyl les piqûres de cyanure de mercure ou de véryl, à titre de simple précaution, le malade a reçu la série complète de traitement arsénical, après ce syndrome, bien entendu, et cela avec des doses fortes :

deux fois	0,75
deux fois	0,90 et
trois fois	1,05

A partir de la dose de 0,60, j'ai entendu, à plusieurs reprises l'expression suivante du malade : « Jamais je ne me suis porté si bien qu'après cette piqûre ».

Suivant la technique de M. Milian le malade recevait les fortes doses d'arsenic tous les cinq jours. Un quart d'heure avant chaque piqûre, il recevait 30 gouttes d'adrénaline *per linguale*. Chaque dose de l'arsenic était diluée dans 15 0cc. de sérum physiologique et donnait à la gavageuse. Cependant si la première forte dose (0,60) était donnée en 20 minutes cette durée d'écoulement intraveineuse était de plus en plus rapide pour aboutir à 5 minutes à partir de la première dose de 1 gr. 05.

Donc, le volume du sérum dans lequel était dissous chaque dose du médicament arsenical, n'a pas varié ; mais, en prenant en considération l'augmentation progressive des doses de l'uclarsyl et l'écoulement de plus en plus rapide de chaque injection suivante, le malade recevait, donc, des concentrations de plus en plus grandes dans un délai de temps de plus en plus court.

Je l'ai également fait exprès, pour démontrer d'une façon indiscutable, que ce n'était pas l'arsenic qui fut la cause en tant qu'élément toxique, de l'érythème (d'abord morbilliforme et ensuite urticarien) et du coma, mais que ce syndrome rare : érythème du 9^e jour, avec accidents cérébro-méninges que présentait ce malade, n'était qu'une simple manifestation biotropique au cours du traitement arsenical.

Observation II

Dans la *Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, n° 2, de février 1935, p. 72, on trouve : « Eruption morbilliforme purpurique et coma vigil au cours du traitement par l'arsénobenzol », par **MM. Milian et Terrasse**.

Le nommé Col., Ferdinand, âgé de 50 ans, maroquinier, nous est envoyé d'un autre service de l'hôpital où il avait été apporté par le service d'urgence.

Nous le voyons, le 2 mars 1934, couché salle Saint-Louis, lit n° 3, en chien de fusil, sur le côté droit, les yeux fermés, paraissant dormir.

Mais quand on essaye de le retourner sur le dos, il se plaint, crie même, comme si les mouvements provoqués étaient particulièrement douloureux. En réalité, il n'y a que les mouvements de la nuque qui arrachaient des cris au patient et l'on peut étendre les membres supérieurs comme les inférieurs, sans provoquer de réactions douloureuses. Il n'y a d'ailleurs aucune paralysie car le malade remue spontanément les bras et les jambes dans les réactions de défense. Il n'y a pas d'anesthésie du globe oculaire et le réflexe cornéen est intact : lorsqu'on touche la cornée, il y a une vive contraction des paupières alors que celles-ci sont entr'ouvertes par les doigts du médecin.

Les réflexes tendineux, rotuliens comme achilléens sont vifs. Les pupilles sont en myosis. Il n'y pas de paralysie faciale. Lorsqu'on pose des questions au malade, il ne répond pas et lorsqu'on lui dit « tirez la langue », il n'exécute pas ce geste. Lorsqu'il a les yeux grands ouverts, ce qui arrive de temps en temps, il ne suit aucun mouvement de l'entourage et regarde assez vaguement le visage du médecin qui l'interroge, sans avoir l'air de comprendre ce qui lui est demandé.

Lorsqu'il a les yeux ouverts, ce qui est assez fréquent, il est complètement absent, donnant absolument l'impression d'un confus.

Il ne présente pas de signes méningés manifestes, à part la contracture de la nuque, il n'a pas de signe de Kerning, car on peut étendre les jambes sans arracher de cris au malade, ni sans provoquer la moindre contracture réflexe du membre interrogé. Pas de rachialgie.

On découvre d'autre part sur les téguments du malade, une éruption siégeant sur la face, le tronc, les membres supérieurs et respectant les jambes. Il s'agit d'une éruption composée d'éléments érythémateux, un peu œdémateux, analogues à l'éruption de la rougeole. Ils en diffèrent un peu cependant par l'intensité de la rougeur qui confine parfois à l'état purpurique ; d'ailleurs, à la face antérieure des aisselles comme à la face postérieure, on trouve de véritables sugillations sanguines.

Tels sont les deux ordres de symptômes observables chez ce patient. Par ailleurs, la respiration, quoique lente est superficielle au point que le murmure vésiculaire s'entend difficilement et est régulière. Le cœur est normal, le pouls est régulier, bien frappé à 76. La langue est saburrale, il n'y a pas de trismus.

Il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines. La température est à 38°8. Les urines sont peu abondantes, au taux de 900 gr. par jour.

En présence de cette double catégorie de symptômes et sans savoir ce qui avait été fait à ce malade qui, d'ailleurs, n'appartenait pas à notre service et y avait été envoyé par erreur, nous portions le double diagnostic de : érythème morbiliforme par biotropisme indirect du 9^e jour, d'une part, et d'autre part : réaction méningée de nature syphilitique, biotropisme direct qu'on observe si souvent au cours de la syphilis secondaire.

Etant donné notre diagnostic et pour remédier aux accidents syphilitiques en évolution, nous instituons le traitement anti-syphilitique par les injections intraveineuses de cyanure, à la dose de 1 cgr. par jour.

Le 3 mars, soit dès le lendemain, le malade a repris connaissance ; il répond à peu près aux questions, mais il reste obnubilé.

Le réflexe médio-plantaire se produit en flexion à gauche et est nul à droite. L'éruption est devenue plus nettement purpurique en beaucoup de points ; il y a un léger hoquet.

Le malade n'a pas uriné spontanément et on est obligé de le sonder, ce qui donne 500 cc. d'urine, alors que la veille on avait seulement obtenu 200 cc. La ponction lombaire a fourni les résultats suivants : albumine : 70 ; lymphocytes 34.

L'enquête faite dans les services de l'hôpital nous apprend que ce patient a été soigné à la polyclinique du Docteur Louste pour un chancre syphilitique de l'anus, le 20 février 1934. La recherche du tréponème a été positive dans le chancre, mais la réaction Wassermann et celle de Hecht ont été négatives. Le traitement a été institué immédiatement et le patient a reçu le 20 février, 30 cgr. d'arsénomyl et une injection de B.S.M. mélangé à l'arsénomyl.

Même mélange le 23 février, mais avec 50 cgr. d'arsénomyl.

Même mélange le 26 février avec 70 cgr. d'arsénomyl.

Ces renseignements confirmaient donc d'une manière absolue notre diagnostic. Le début du traitement arsénical et bismuthique ayant commencé exactement 9 jours avant l'apparition de l'éruption.

Les phénomènes méningés observés chez notre malade, et attribuées par nous à une syphilis récente, étaient d'autant

plus probables de cette explication que le patient avait présenté depuis le début du traitement des crises épileptiformes dont la dernière avait l'entrée à l'hôpital. La ponction lombaire justifiait également cette interprétation.

Le 5 mars, la langue était encore saburrale, la figure était toute rouge et le patient restait sur le dos, les yeux ouverts, les membres raides. La température du sang rectal était descendue à 38°9.

Le 4 mars, l'amélioration se poursuit et le 5 le malade a repris complètement connaissance, parlant absolument normalement, conservant seulement une certaine fatigue générale et une amnésie complète de ce qui s'est passé. La température était tombée à 36°6. Le patient fut renvoyé dans le service du Docteur Lousie qui en avait assumé primitivement le traitement.

RECHERCHES. — Cette observation nous montre d'une manière très démonstrative l'intérêt qu'il y a à connaître les complications des accidents syphilitiques.

Sans connaître l'histoire antérieure des maladies, le type morphologique de l'éruption nous a permis de porter le diagnostic d'érythème du 9^e jour, c'est-à-dire, d'une éruption d'ordre infectieux, n'ayant aucun rapport avec une quelconque intoxication.

D'autre part, les phénomènes menéges, avec lymphocytose réplido-rachidienne, contracture de la nuque souvent observés par nous au cours des traitements anti-syphilitiques, particulièrement arsenicaux et guerissant par la continuation du traitement arsenical, nous ont permis de penser à la nature syphilitique secondaire de ces accidents, car on voit rarement cela au cours des accidents tertiaires. De là, le traitement par le cyanure qui fut immédiatement institué et qui amena la rapide resuscitation du malade.

En outre, d'autre part, combien ces mélanges de biotropisme direct et indirect peuvent être délicats pour le diagnostic et combien ils peuvent expliquer l'incertitude des médecins qui qualifient ces mélanges d'accidents toxiques, alors que le médicament en est complètement innocent.

ger dont l'apparition chez les personnes hypersensibles n'est certainement pas une contradiction pour l'usage du spirocid. Des conséquences morbides graves dues au spirocid telles qu'elles apparaissent quelquefois après le salvarsan, à notre connaissance, n'ont pas été connues jusqu'à l'heure actuelle, ainsi s'explique que l'on a fait l'usage du spirocid sans craintes de ce médicament là où il s'agit des maladies innocentes comme certaines angines. La conséquence morbide la plus redoutée du salvarsan est, sans doute, l'encéphalite, c'est-à-dire, ces états de trouble et de stupeur compliqués de troubles moteurs, de spasmes, et de tremblements qui apparaissent subitement dans la plupart des cas seulement après des injections répétées, mais, dans des cas plus rares, également après la première injection, et qui entraînent la mort dans bien des cas. Du point de vue anatomique, on trouve un œdème cérébral aigu, et des hémorragies ponctuées multiples au niveau de la substance cérébrale, comparables au point de vue de leurs dimensions à des piqûres de puces. C'est le soi-disant purpura cérébral découvert par M. B. Schmidt. Nous avons eu l'occasion d'observer une maladie tout à fait analogue en novembre 1929, à la suite de doses très fortes de spirocid et nous étions convaincus qu'il s'agissait là d'une chose très proche de l'encéphalite post-salvarsanique. Presque en même temps et indépendamment de nous, M. Opitz, faisait le 25 novembre un rapport à l'Association allemande berlinoise de médecine interne et infantile, sur deux garçons qui, ayant pris à cause d'une lymphogranulomatose des doses très réduites de spirocid (pendant 8 à 10 jours, trois fois par jour, une demi-tablette au plus) sont tombés malades avec des symptômes cérébro-graves. L'un après avoir eu en plus un exanthème arsénical est décédé et l'autopsie révèle un purpura cérébral typique. En se référant à cette démonstration, Czerny s'opposa déjà à l'application du spirocid à la légère. A cause du nombre très réduit des cas observés de ce genre et en raison de la grande importance qui leur incombe, nous croyons, sans doute, devoir entrer dans les détails de notre cas, et nous en donnons, dans ce qui suit, un extrait de l'histoire de la maladie :

Anamnese. — Une femme de 34 ans qui était toujours très nerveuse et « labile » tombe malade le 9 novembre 1929 de l'angine de Vincent. Le jour suivant, le médecin lui prescrit

le spirocid et elle prend ensuite deux tablettes par jour pendant 4 jours et les 4 jours suivants 4 tablettes par jour. Ces doses doivent être considérées comme très fortes, étant donné que le spirocid est donné suivant la règle pendant deux semaines environ soit chaque second jour, soit 3 jours consécutifs par semaine, c'est-à-dire avec des intervalles de repos ; seulement au cas exceptionnel que l'on en donne plus de 4 tablettes à 0 gr. 25 par jour. Toutefois quelques auteurs arrivent dans le courant de plusieurs semaines jusqu'à une dose totale de 100 tablettes, c'est-à-dire 25 gr.

Le 9^e jour (18 novembre) apparaît un exanthème médicamenteux très prononcé. Elle consulte le jour même le Professeur Jules Bauer, qui faisait supprimer le spirocid et la patiente se sentait bien, elle sortit et fit son ménage. Le 20 novembre vers le soir, elle tomba subitement dans un état très prononcé de stupeur. On appela mon chef qui constata un Babinski bilatéral. Le jour suivant la femme fut reçue à l'hôpital.

ÉTAT ACTUEL. — 21 novembre. La femme, un peu plus grande que la moyenne, fragile. La température 37°5. Le pouls 104. On ne voit que des traces de l'exanthème sur la poitrine et sur la nuque. Dermographisme très prononcé (hypersensibilité vaso-motrice). La langue légèrement saburrale. Tonsilles un peu augmentées de volume sans enduit quelconque. Rien à signaler pour les organes du thorax. Pas de gonflement abdominal. Le pôle inférieur de la rate descend de 2 cm. au-dessous des fausses-côtes correspondantes, à part cela on ne trouve rien d'anormal à l'exploration de l'abdomen. La confusion mentale est assez profonde, la malade ne répond guère aux questions les plus simples, mais elle réagit sur les demandes répétées de ce genre : montrez la langue, fermez les yeux, etc. Les pupilles réagissent promptement et les mouvements des muscles des yeux sont intacts. Le nerf facial n'est pas atteint. Les réflexes abdominaux sont présents. Les réflexes tendineux sont très vifs, il y a une trépidation musculaire sans clonus. Pseudo Babinski bilatéral ; quelquefois, pas toujours, on peut faire apparaître un vrai Babinski. Du reste absence complète de réflexes pathologiques. Pas de raideur de la nuque ni de Kernig. Il est impossible de constater la sensibilité, rien de particulier dans les urines.

DECURSUS. — Le 21 novembre vers le soir, la patiente est tout à fait sans conscience, elle ne reconnaît même pas ses proches.

Le 22 novembre. — La perte de connaissance persiste, hypersthésie cutanée générale très prononcée jusqu'à tel point que la malade pousse des cris aux plus légers attouchements de sa peau. Rétention urinaire.

Le 23 novembre. — Les sueurs apparaissent après deux lavements glucosés avec sulfate de soude; saignée de sang de 170 cc. suivie d'injection de 5 cc. d'afenil, exécutés la veille.

La patiente est aujourd'hui plus présente, elle s'assied de son gré, parfois elle est même très excitée. Elle appelle le nom du médecin et elle réagit promptement à toutes les demandes, elle donne parfois de brèves réponses. Hyperesthésie énorme persiste. Rétention d'urine continue.

Sang: Hématies 4.740.000

Sahli	77; hémoglobine 0,98
Leucocytes	13.000 comprenant :
Polynucléaires	74,5% (segmentkernigé)
Polynucléaires	1% (stabkernigé)
Lymphocytes	12%
Monocytes	11,5%
Cellules de Turk	1%

Au moment de l'apparition de l'exanthème médicamenteux, c'est-à-dire le 18 novembre, le nombre de leucocytes était de 6.000. A l'heure actuelle cet exanthème est complètement disparu.

Le 24 novembre. — La patiente est encore plus mobile. Les urines viennent spontanément. Vers le soir on pratique une nouvelle saignée de 150 cc. et on donne 10 cc. de calcium sando en intra-musculaire. La nuit suivante la malade s'éveille subitement avec une conscience tout à fait présente, elle demande où elle est, elle reconnaît tout l'entourage, etc. La température ne dépasse pas 37°8.

Le 25 novembre, au matin elle est tout à fait présente, parle, l'hyperesthésie a disparu. Le pseudo Babinski est encore bilatéral, mais à gauche il n'est plus permanent.

Ni dans le sang ni dans les urines on ne trouve pas d'arsenic (les recherches étaient faites par l'Institut de l'Université pour la chimie médicale appliquée).

Fundus oc. — Rechts leichte venestaung (légère circulation veineuse collatérale à droite ?) ; pupilles : rien à signaler.

Le 28 novembre. — Apyrexie.

Le 1^{er} décembre. — La patiente est encore assez nerveuse et irritable, mais toujours présente et sans fièvre.

Le 6 décembre. — Sang :

Leucocytes	9,200
Polynucléaires	55 % (segmentkernigé)
Polynucléaires	2 % (stabkernigé)
Lymphocytes	33 %
Monocytes	6 %
Eosinophiles	2 %
Mastzellens	0,5 %
Métamyélocytes	0,5 %
Cellules de Turk	1 %

La rate n'est plus palpable. La patiente, qui va très bien ces derniers jours, rentre chez elle.

En janvier 1930 on la réexamine et on ne constate aucun signe pathologique du système nerveux. La malade s'occupe de son ménage et ne se plaint plus de quoi que ce soit.

En résumé, la vue d'ensemble de la malade montre qu'il s'agit d'une patiente, âgée de 34 ans qui, à cause de son angine de Vincent, a pris pendant 8 jours de très fortes doses de spirocid, le 9^e jour se développe un exanthème qui disparaît rapidement. Cependant 2 jours après son début, un état très grave, sous forme de troubles mentaux, s'installe, sans signes de localisation neurologique prononcé, état qui après 24 heures passe à un coma complet pour une durée de 36 h. et qui s'améliore ensuite lentement pour aboutir enfin à une guérison complète.

Il ne pouvait pas s'agir d'un empoisonnement aigu arsénical, étant donné, que les phénomènes n'apparaissent que très tard, à savoir le 11^e jour après le commencement du traitement arsénical et 2 jours après la cessation complète de ce médicament.

De plus, l'absence complète de phénomènes gastro-intestinaux et, enfin le résultat négatif de la recherche de l'arsenic dans les urines et dans le sang. Nous posons donc le diagnostic de « spirocid-enzephalitis » et notamment à cause du résultat de l'autopsie publiée par Opitz, il est plus que probable qu'il

s'agissait dans ce cas d'un purpura-cérébral né d'une intoxication par spirocid, analogue à la salvarsanenéphalitis.

Etant donné que Fuhs et Riehl ont récemment réussi dans un cas d'idiosyncrasie familiale post-salvarsanique à transporter l'hypersensibilité passive, nous avons essayé de faire une chose semblable avec le spirocid dans notre cas, après la disparition des phénomènes cérébraux graves. Fuhs et Riehl avaient obtenu un résultat positif avec le contenu d'une trans-épidermo-réaction que l'on a fait naître par le néo-salvarsan sur la peau de l'individu sensible ; tandis que des essais faits conformément à Prausnitz-Kustner et Konigstein-Urbach (à l'aide d'un vésicatoire à cantharide) n'aboutirent pas à un succès.

Quant à nous, nous avons d'abord essayé d'obtenir une trans-épidermo-réaction à la peau du bras en attachant, suivant Fuhs et Riehl, un morceau de toile imbibé de liquide à 2,5 % de spirocid. Ce morceau de toile était attaché à l'aide de gaze de Billeroth et fixé en suite par le sparadrap sur la peau saine.

Mais aucune manifestation n'avait lieu sur la peau, même l'intradermo-réaction, faite avec 1/10 de cc. d'une solution de spirocide à 1%, donna un résultat négatif. Aucune éosinophilie, publiée dans l'observation de Schwartz, n'avait lieu dans notre cas.

Si, donc, chez notre patiente la preuve directe d'une hypersensibilité vis-à-vis du spirocid n'a pas réussi il faut néanmoins supposer que la patiente, qui était sans doute prédisposée par son tempérament (vegetatif stigmatisierte) à une vasodilatation exagérée, étant très nerveuse, avait une hypersensibilité vis-à-vis du spirocid, identique à celle que l'on admet pour les cas d'encéphalite post-salvarsanique, qui sont certainement très comparables à celui-ci, et cela d'autant plus que la patiente a eu l'exanthème pré-comateux. Il faut ajouter encore que les doses trop grandes du médicament donné dans notre cas, et peut-être encore cette angine antérieure à titre d'élément prédisposant. On sait, en effet, en matière d'encéphalite salvarsanique, que son apparition est favorisée par la maladie antérieure notamment rénale (Wechselmann) ou infectieuse (Kerl). La diminution de la résistance de l'organisme, après une angine quelconque, est un fait relaté par E. Hofmann.

Notre cas prouve, que le spirocid, tout à fait comme le salvarsan, ne provoque pas seulement des phénomènes allergiques sur la peau, mais aussi une atteinte du cerveau dont la symptomatologie se rapproche sensiblement de celle de l'encéphalite salvarsanique et que donc, il faut appliquer le spirocid avec la même précaution que le salvarsan. Et cela d'autant plus, que l'on ne peut pas contrôler les doses d'un médicament pris *per os*, qui par la force de chose, se trouve entre les mains du patient même avec la même exactitude que lorsqu'il s'agit d'un médicament donné par des injections intraveineuses.

En tous cas il faut régler soigneusement les doses et les indiquer avec une grande exactitude.

CONCLUSIONS

On observe parfois au cours de l'arsénothérapie un syndrome rare : érythème du neuvième jour avec accidents cérébro-méningés qui a pour symptômes :

1° érythème précomateux (morbiliforme ou scarlatiniforme) qui dure trois à quatre jours en moyenne,

2° confusion mentale ou coma complet, sans sigres de localisation, qui survient de 24 à 48 heures après le début de l'exanthème et dure environ, comme cette éruption, trois à quatre jours,

3° agitation plutôt que convulsions véritables,

4° hyperesthésie cutanée généralisée avec conservation de tous les réflexes, ce qu'élimine l'apoplexie séreuse avec son anesthésie du globe oculaire et la disparition du réflexe cornéen influençable par l'adrénalinothérapie (en dehors de bien d'autres signes propres à l'apoplexie séreuse),

5° T.A. normale, pouls bien frappé, rapide, en rapport avec l'hyperthermie transitoire,

6° hyperleucocytose sanguine transitoire à polynucléaires,

7° lymphocytose et hypéralbuminose céphalo-rachidienne avec Wassermann négatif,

8° séro-diagnostic négatif (Hecht et Kahn),

9° éosinophilie sanguine, rétention urinaire et azotémie légère inconstantes,

10° amnésie complète de tout ce qui se passe avec le malade depuis l'apparition de la confusion mentale jusqu'à la reprise *brusque* de conscience.

On observe ce syndrome chez les syphilitiques (ce qui permet d'établir le diagnostic rétrospectif et de préciser le passé du malade), mais *sans doute* aussi chez les non syphilitiques.

Le pronostic de ce syndrome est bien moins grave que celui de l'apoplexie séreuse : les malades de ces trois observations ont survécu à leurs accidents.

PATHOGÉNIE

1^o l'intoxication ou l'intolérance, qui n'est qu'une forme spéciale de l'intoxication, s'excluent, car les malades ne présentaient aucun signe d'intoxication et ils ont, par la suite, admirablement supporté leur traitement arsénical,

2^o le biotropisme direct est possible pour expliquer les accidents cérébro-méningés, c'est-à-dire comme accidents relevant de la nature syphilitique secondaire,

3^o le biotropisme indirect est également possible pour expliquer les accidents éruptifs du neuvième jour, c'est-à-dire, d'ordre infectieux,

4^o le biotropisme mixte, c'est-à-dire le mélange de direct et d'indirect, pourrait expliquer *presque tous les symptômes de ce syndrome décrit*,

5^o le biotropisme indirect total, c'est-à-dire les accidents méningés de la rougeole et de la scarlatine, par le réveil subit du microbisme de ces infections, est également possible.

C'est ce diagnostic qui est admis dans cette thèse comme le plus *vraisemblable*, car il permet d'expliquer non seulement *tous les symptômes* de ce syndrome mais également le résultat négatif de toutes les recherches aussi bien au point de vue spécifique que toxique.

On rencontre les cas de biotropisme indirect, mixte ou indirect total de préférence chez l'adulte, parce que

le nourrisson est protégé par l'immunité héréditaire, l'enfant l'est presque toujours par l'immunité acquise ou innée, alors qu'un adulte, qui acquiert mal ou maintient difficilement son immunité contre une maladie infectieuse, est prédisposé aux manifestations biotropiques.

Vu :

Pour le Doyen, l'assesseur
ROUSSY.

Vu :

Le Président de thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

ABRÉVIATIONS

A.D.S. — Annales de Dermatologie et de Syphilographie.

A.M.V. — Annales des Maladies vénériennes.

B.A.M. — Bulletin de l'Académie de Médecine.

*B.M.S.M.H.P. — Bulletin et Mémoires de la Société médicale
des hôpitaux de Paris.*

*B.S.F.D.S. — Bulletin de la Société française de Dermatologie
et de Syphilographie.*

P.M. — Paris Médical.

R.M. — Revue de Médecine.

*R.F.D.V. — Revue française de Dermatologie et de Vénéro-
logie.*

BIBLIOGRAPHIE

1. **Airapetianrz (G.-G.)**, et **Moundère (I.)**. — « Contribution à la casuistique des morts post-néosalvarsaniques », *Roussky vestnik dermatologii*, t. VIII, n° 3, mars 1930, pp. 276-282.
Bermann. — *A.D.S.*, 7^e série, 1930, p. 1323.
2. **Aschner (B.)**. — « Schweres cerebrales kranlheitsbild nach spirocid », *Wiener klinische Wochenschrift*, n° 19, 8 mai 1930, p. 581.
3. **Azemar et Lepinay**. — « Choc grave avec crises convulsives et coma après injection de 914 », *Bulletin de la Société de médecine et d'hygiène du Maroc*, 5 mars 1924 ; *H.R. A.D.S.*, 6^e série, 1927, p. 586.
4. **Babonneix**. — *Syphilis héréditaire du système nerveux*, 1930.
5. **Balzer et Condat (Mlle)**. — « Méningo-encéphalite mortelle consécutive à deux injections intraveineuses d'arsénobenzol », *B.S.F.D.S.*, 4 janvier 1912, p. 48.
6. **Beneveniste**. — « Exanthème salvarsaniques et évolution de la syphilis », *Presse médicale*, 12 novembre 1922.
Rabeau (H.). — *A.D.S.*, 1923, 6^e série, p. 420.
7. **Blum**. — « La surrénale dans le traitement de la syphilis », *A.M.V.*, n° 8, août 1934, p. 561.
8. **Darier**. — « Deux cas de mort après des injections de néosalvarsan avec enquête sommaire sur les cas analogue », *B.S.F.D.S.*, 7 novembre 1912, p. 437.

9. **Desaux et Burnier.** — « IX^e Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie », Budapest 13-21 septembre 1935. *Presse médicale*, nos 95, 96, 97, 98, de 1935.
10. **Dracoulides (N.-N.)** (d'Athènes). — « Note sur la pathogenie étiologique de la multiplication des intolérances arsénobenzoliques », *B.S.F.D.S.*, 14 janvier 1932, p. 186.
11. **Flandin et Tzanck.** — « Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye », *Comptes rendus Société de biologie*, 26 novembre 1922.
H. Rabeau, A.D.S. 6^e série, 1923, p. 421.
12. **Gaté, Thiers et Cuilleret.** — « Nouvelles observations sur l'emploi de la substance P. d'Oriel en dermatologie », *B.S.F.D.S.*, 18 janvier 1934, p. 376.
13. — 2^o « A propos de la communication de MM. **A. Tzanck et Dd. Sidi.** « L'Erythrodermie. Intolérance cutanée (Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie) », *B.S.D.F.D.S.*, février 1930, p. 269.
14. — 3^o *Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité*, Lyon, 1934.
15. **Gaucher.** — A.M.V., 1910-1914; *B.M.S.M.H.P.*, 1910-1914; *B.A.M.*, 1910-14.
16. **Gaucher, Gougerot et Thibaut.** — « Délire passager à la suite d'une injection intraveineuse de 606 », *B.S.F.D.S.*, 1^{er} juin 1911, p. 231.
17. **Garnier (G.).** — « Les intra-dermo-réactions aux arsénobenzols chez les sujets ayant eu une érythrodermie », *B.S.F.D.S.*, 16 février 1932, p. 92.
18. — « De l'origine infectieuse de certains érythèmes apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzols. Erythème biotropiquess », *Bulletin médical* 27 juillet 1929, p. 829.

19. **Gastou et Pontoiseau.** — « Erythrodermie consécutive au traitement bismuthique colloïdal intraveineux », *B.S.F.D.S.*, 14 décembre 1922, p. 382.
20. **Jausion et de Lima.** — « Le rôle du sol hématique dans les infections et les intoxications contingentes ; du biotropisme à l'intolérance », *Science Médicale pratique*, 1^{er} juin 1933.
20. **Jausion, Champsaur et Giard.** — « Les infections et les intoxications contingentes et provoquées par la chimiothérapie », (*Copia exprimo : volumine deliberationum IX Congressus Internationalis Dermatologorum*, Budapestini, 1935.
22. **Jeanselme et Chevalier.** — « Recherches sur les méningopathies syphilitiques secondaires cliniquement latentes », *R.M.*, 1912, p. 623-61.
23. **Jeanselme et Pomaret.** — « Etudes expérimentales des « phénomènes de choc » produits par les arsénos et les novarsenobenzènes », *Annales de Médecine*, N° 6, décembre 1921.
- H. Rabeau** *A.D.S.*, 1923, 6^e série, p. 759.
24. *Journal russe des maladies cutanées et vénériennes depuis 1910-1914 ; Journal soviétique depuis 1924-1932.*
25. **Klauder.** — « Hypersensibilité au contact local de l'Arsphénamine donnant lieu à une dermite eczématoïde et à des symptômes d'asthme (Hypersensitivity to local contact with arsphenamin producing chronic eczematoid dermatitis and astmatic symptoms) », *Arch. of Dermat.*, août 1922, p. 487.
- S. Fernet**, *A.D.S.*, 1923, p. 420.
26. **Kreutzmann.** — « Une réaction non habituelle consécutive au traitement anti-syphilitique ; discussion de la réaction de Jarisch-Herxheimer (An unusual reaction following antiluetic treatment with a discussion of

the Jarisch-Hersheim reaction) », *The American journal of syphilis*, juillet 1922, p. 1922.

S. Fernet, *A. D. S.*, 1923, 6^e série, p. 757.

27. **Leredde et Kuenemann**. — « Accidents cérébraux après deux injections de salvarsan par réaction de Herxheimer », *B.S.F.D.S.*, 4 avril 1912, p. 159.

28. **Leredde**. — « Sur les accidents mortels consécutifs aux injections de néosalvarsan », *B.S.F.D.S.*, 5 décembre 1912, p. 494.

29. **Louste et Véricours (R. de)**. — « Neuro-réaction sous l'influence du novar », *B.S.F.D.S.*, 11 mai 1933, p. 705.

30. **Massot** (de Rennes). — « Difficultés d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie », *B.S.F.D.S.*, 9 novembre 1933, p. 1461.

31. **Mélamet (A.)**. — « Accidents des arsénobenzènes, essai de pathogénie », *Société de médecine de Paris*, 25 mars 1922.

H. Rabeau, *A.D.S.*, 1923, 6^e série, p. 758.

32. **Milian**. — « Les intolérants du 606 », *B.S.F.D.S.*, 5 décembre 1912, p. 526.

33. — « Accidents cérébraux et réaction d'Herxheimer » *B.S.F.D.S.*, 2 mai 1912, p. 160.

34. — « Les érythèmes arsénicaux du neuvième jour », *R.M.*, 1920, p. 131.

35. **Milian**. — « Syphilis. Réaction d'Herxheimer. Biotropisme microbien », *P.M.*, 31 juillet 1930, p. 91.

36. — *Le biotropisme*, Paris, 1929.

37. — « A propos de l'érythrodermie arsénobenzolique », *B.S.F.D.S.*, 6 avril 1933, p. 546.

38. — « Réponse à la communication du docteur Massot : difficultés d'interprétation de certains accidents de

l'arsénothérapie », *Société de dermatologie*, 9 novembre 1933, p. 1461.

Même bulletin, 14 décembre 1933, p. 1664.

10. — **Milian et Garnier**. — « Introdermo-réaction et recherche de l'anaphylaxie passive au 914 chez une femme antérieurement atteinte d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsénicale », *B.S.F.D.S.*, 21 mai 1931, p. 829.
39. **Milian et Lafourcade**. — « Erythèmes du neuvième jour provoqués par le Tréparsol per os », *B.S.F.D.S.*, 9 juillet 1925, p. 357.
11. **Orr**. — « Medical shock following the use of neoarsphenamine », *British journal of dermatology and syphilis*, t. XLV, n° 2, février 1933, p. 58, S Fernet, *A.D.S.*, 7^e série, 4. p. 565, 1933.
12. **Nobécourt et Babonneix**. — *Traité de Médecine des enfants*, t. I, II, III, IV et V, 1934.
13. **Ravaut et Weisenbach**. — « Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observé chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol », *Gazette des Hôpitaux*, I, 18, 14 février 1922.
44. **Ravaut**. — « Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de trois à cinq jours après la seconde injection de 606. Leur rapport avec l'anaphylaxie », *B.M.S.M.H.P.*, 17 novembre 1911, p. 365.
15. **Roth**. — « L'âge du sujet comme facteur de toxicité de l'arsphénamine (Age of the recipient as a factor in the toxicity of arsphenaline) », *The American Journ. of syphilis*, oct. 1921.
S. Fernet, *A.D.S.*, 6^e série, t. IV, 1933, p. 415.
45. **Roedner (J.)**. — « Erythrodermie arsénicale après trai-

tement arsénobismutique, paralysie faciale consécutive et séro-réactions positives », *B.S.F.D.S.*, 12 novembre 1933, p. 1525.

47. **Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix.** — *Pédiatrie*. t. I, II, III, 1936.
48. **Schiff (P.).** — « La genèse des érythèmes post-salvarsaniques », *A.M.V.*, n° 5 mai 1921,
H. Rabeau, A.D.S., 6^e série, 1923, p. 421.
49. **Sulzer, Fage, Richou et M^{lle} Ettinger.** — « Accidents oculaires, auditifs et méningés chez une malade traitée par le salvarsan et le mercure », *B.S.F.D.S.*, 7 déc. 1911, p. 404.
50. **Trois Fontaine (Liège).** — « Un cas de mort à la suite d'une injection intraveineuse de dioxydiamidoar sénobenzol », *B.S.F.D.S.*, 4 juillet 1912, p. 365.
51. **Tzanck (A.).** — « Erythrodermie-arsénobenzolique, (Intoxication, biotropisme ou intolérance) », *B.S.F.D.S.*, 8 mai 1930, p. 578.
50. — *Immunité, intolérance, biophylaxie*, 1932.
53. — « A propos des érythèmes arsénobenzoliques (De la nécessité de définir les termes employés) », *B.S.F.D.S.*, 9 mars 1933, p. 387.
54. — « A propos de communication de M. Massot (Difficultés d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie) », *B.S.F.D.S.*, 14 décembre 1933, p. 1665.
55. **Tzanck (A.) et Sidi.** — « Erythrodermie. Intolérance cutanée (contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie) », *B.S.F.D.S.*, 7 février 1933, p. 269.
56. **Tzanck et Pautrait.** — « Contribution à l'étude des testes cutanés des états d'intolérances », *B.S.F.D.S.*, 8 février 1934, p. 298.

57. **Vincent (René)**. — « Etude pathologique de la stomatite bismuthique », *B.S.F.D.S.*, 1934, p. 486.
58. **Weissenbach et Basch**. — *Les traitements de la syphilis*, 1934.
59. *A.D.S.*, depuis 1910 jusqu'à 1936.
60. *B.S.F.D.S.*, depuis 1910 jusqu'à 1936.
-

